УДК 616.72-002.77-06

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина, М.С. Звоноренко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии

В статье представлены современные данные по проблеме коморбидности/мультиморбидности при ревматоидном артрите (РА). Дан анализ частоты и структуры сопутствующей патологии внутренних органов и эндокринной системы у пациентов с РА. Приведены результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о преобладании сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и заболеваний пищеварительного тракта у пациентов с РА. Отмечена негативная роль противоревматической терапии в развитии целого ряда заболеваний, сочетающихся с РА. Показано значение оценки ассоциированных с РА заболеваний, отражающихся на тяжести РА и тактике ведения пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, коморбидность, мультиморбидность, сердечно-сосудистый риск.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-3-11

CLINICAL ASPECTS OF COMORBIDITY PROBLEM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.R. Babaeva, E.V. Kalinina, M.S. Zvonorenko

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation, Department of faculty therapy

The article presents current data on the problem of comorbidity/multimorbidity in rheumatoid arthritis (RA). An analysis of the frequency and structure of concomitant pathology of internal organs and the endocrine system in patients with RA is given. The results of numerous studies showing the prevalence of concomitant cardiovascular pathology and diseases of the digestive tract in patients with RA are presented. The negative role of antirheumatic therapy in the development of a number of diseases combined with RA has been noted. The significance of assessing RA-associated diseases that affect RA severity and patient management tactics is shown.

Key words: rheumatoid arthritis, comorbidity, multimorbidity, cardiovascular risk.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. Распространенность РА составляет 0,5–2 %. Пик начала заболевания приходится на возраст от 30 до 55 лет [8]. Интерес исследователей к коморбидным состояниям при РА обусловлен их влиянием на течение и прогноз самого заболевания, выбор тактики лечения и на качество жизни больных. Сопутствующие заболевания могут появиться до развития РА, в период обострения или ремиссии, а также могут быть осложнением хронического аутоиммунного воспаления и/или его терапии [3].

В основе концепции коморбидности центральное место занимает конкретная индексная болезнь, а сопутствующим заболеваниям, возникшим «рядом с ней», отводится лишь подчиненная роль. При изучении мультиморбидности не выделяют основную «индексную болезнь», а рассматривают все заболевания, имеющиеся у конкретного пациента, как равнозначные, вне зависимости от этиопатогенетических факторов и времени возникновения: до дебюта изучаемой нозологии либо во время клинического течения этой болезни. Уже очевидно, что увеличение количества заболеваний, составляющих мультиморбидность, достоверно связано с ухудшением качества жизни и увеличением числа принимаемых лекарств, госпитализаций, медицинских манипуляций и др. Эта тенденция не зависит от возраста [4].

С позиции государственных приоритетов повышается значение определения бремени мультиморбидности в долгосрочной перспективе, связанное с выявлением факторов риска (ФР), в том числе ятрогенных, которые могут как уменьшить, так и увеличить нагрузку на пациентов с декомпенсацией состояния на фоне лечения основного заболевания. Лечение этой категории больных не основано на принципах доказательной

медицины, поскольку отсутствуют соответствующие рандомизированные клинические исследования (РКИ) и, как следствие, больные получают менее качественную терапию по сравнению с пациентами, страдающими «одной» болезнью. В контексте лекарственной терапии выделяют «конкордантную» комбинацию хронических болезней, имеющих синергизм в лечении, и дискордантную мультиморбидность – комбинацию хронических болезней, требующих взаимоисключающих подходов к лечению или возможность антагонистического взаимодействия лекарственных средств. Однако большинство РКИ и клиническая практика до сих пор базируются на парадигме лечения одной болезни. Подобный подход в настоящее время не может быть признан адекватным для больных со сложными и перекрещивающимися для здоровья проблемами [4].

Не учитывая вклад мультиморбидного окружения, невозможно полностью реализовать стратегию «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target – T2T) как для организма в целом, так и для ревматического заболевания в частности. Особый (прикладной) интерес может представлять изучение мультиморбидности у специфически обособленной категории больных [4].

Среди коморбидной патологии у пациентов с РА на первом месте стоят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вносящие основной вклад в структуру смертности [3, 18]. Высокий риск развития ССЗ (далее – риск ССЗ) только частично объясняется наличием традиционных факторов риска, таких как пол, возраст, дислипидемия, АГ, курение, гиподинамия, ожирение и СД; генетические факторы. Важно подчеркнуть, то специфические факторы риска, такие как системное воспаление, ревматоидный васкулит, внесуставные проявления заболевания, а также фармакотерапия РА вносят свой вклад в механизм развития сердечно-сосудистой патологии. При этом лекарственная терапия РА может уменьшать риск ССЗ, снижая воспаление, но может оказывать и неблагоприятное воздействие: как известно, глюкокортикоиды способствуют развитию дислипидемии и АГ [3, 50].

Основными компонентами, определяющими развитие кардиоваскулярной патологии у пациентов с РА, являются:

1. Традиционные факторы риска – курение, мужской пол, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия. Большинство исследований показывают, что даже при учете известных факторов риска необходим тщательный контроль риска ССЗ у пациентов с РА. Доказано, что бóльшая часть традиционных факторов риска СЗЗ (СД, гиперлипидемия и АГ) встречается у пациентов с РА не чаще, чем в остальной популяции [3, 24]. Однако наличие системного воспаления при РА, усиливает действие традиционных факторов риска ССЗ. Многие исследования показали, что пациенты с РА и самыми низкими уровнями общего ХС и ХС ЛПНП имеют высокий риск ССЗ. Этиология «липидного парадокса» при РА неясна, хотя высказано утверждение об индуцированном воспалением снижении уровня липидов [3, 47].

2. Генетические факторы риска. В связях между атеросклерозом и РА генетические факторы играют потенциальную роль. Найдены ассоциации между аллелями общего эпитопа HLA-DRB1* 04 и эндотелиальной дисфункцией [3, 33] или ССЗ [33]. В присутствии общего эпитопа полиморфизм ФНО-308 (rs1800629) предрасполагает пациентов с РА к ССЗ [3, 59]. Полиморфизм, по-видимому, связан с риском ССЗ независимо от наличия традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [3, 52]. У пациентов с РА генетический полиморфизм также был связан с дислипидемией [3, 66], АГ [3, 53] и биомаркерами эндотелиальной дисфункции, такими как асимметричный диметиларгинин [3, 27], который обладает способностью ингибировать синтазу оксида азота (NO-синтазу). Корреляция между повышением уровня этого биомаркера в плазме крови и развитием эндотелиальной дисфункции, а также сосудистых осложнений подтверждена во многих эпидемиологических и экспериментальных исследованиях [3, 11].

3. Воспаление – фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Современная концепция атеросклероза рассматривает его как воспалительное заболевание, при котором патогенез формирования, прогрессирования, нестабильности и разрыва атеросклеротической бляшки напоминает механизмы, наблюдаемые при синовите [3, 60]. Исследования на животных продемонстрировали, что атеросклероз причинно-следственно связан с дисбалансом воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин (ИЛ)1β, ИЛ-6, ИЛ-17, и других ключевых медиаторов воспаления, играющих важную роль в патогенезе РА [3, 51, 63]. Установлена прямая связь между активностью воспаления у пациентов с различными ревматическими процессами и частотой сердечно-сосудистых событий [3, 32]. При РА маркеры воспаления, такие как уровень СРБ, СОЭ, количество воспаленных суставов и общая оценка активности, тесно связаны с сердечно-сосудистым риском [3, 33, 58]. Пациенты с активным РА имели более быструю скорость прогрессии атеросклероза [3, 23]. Воспаление нарушает равновесие между продукцией NO и факторами вазоконстрикции, что приводит к эндотелиальной дисфункции, способствующей аккумуляции липидов в интиме сосудов [3, 39]. У пациентов с РА по сравнению с группой контроля обнаружено достоверное утолщение комплекса интима-медиа сонной артерии, что является признаком сосудистого ремоделирования вследствие раннего атеросклероза и говорит о более высоком риске ССЗ [34]. Кроме того, у пациентов с РА даже в отсутствие клинических признаков сердечно-сосудистой патологии бляшки в коронарных артериях при коронарной компьютерной томографии обнаруживались

достоверно чаще, чем у лиц без РА (в 71 % случаев против 45 %). При этом установлено, что бляшки были больших размеров и склонны к разрывам, особенно при высокой активности заболевания [38]. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов риск развития инфаркта миокарда (ИМ) после разрыва бляшки выше вследствие гиперкоагуляции [3, 71], это обусловлено тем, что воспалительные цитокины индуцируют экспрессию тканевого фактора, ингибируют систему протеина С, действуют в качестве ингибиторов фибринолиза. Во многих исследованиях показано, что «качество» атеросклеротических бляшек может также играть роль в развитии ССЗ. Гистопатологическое исследование аутопсии коронарных артерий у пациентов с РА по сравнению с остальной популяцией продемонстрировало более высокий уровень воспаления и нестабильности бляшек при РА

4. Биомаркеры. Целый ряд биомаркеров предложено в качестве предикторов сердечно-сосудистого риска. Как известно, С-реактивный протеин, особенно высокочувствительный СРП, рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых событий. В последние годы в число таких маркеров сердечно-сосудистого риска включен ИЛ-6. Оба эти медиатора, как правило, отражают активность ревматоидного воспаления и бывают очень высокими при активном РА. Кроме того, при РА имеет место гиперэкспрессия других провоспалительных цитокинов и хемокинов, факторов роста и клеточной пролиферации, медиаторов, влияющих на клеточную адгезию, агрегацию, гемокоагуляцию. Например, уровни остеопротегерина и ангиопоэтина-2 связаны с манифестацией ССЗ у больных РА, возможно через механизм эндотелиальной активации с последующим атерогенезом [3, 25, 42]. Натрий-уретический пептид В-типа также служит маркером сердечно-сосудистого риска при РА [3, 26]. Исследованиями, выполненными на кафедре факультетской терапии, было показано, что частота клинически значимых сердечно-сосудистых событий (острого коронарного синдрома, пароксизмальных нарушений ритма, осложненного гипертонического криза) у больных РА достоверно превышает таковую у пациентов с АГ. При этом обнаружена прямая взаимосвязь между частотой и тяжестью сердечно-сосудистой патологией и уровнем ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6), что подтверждает значимость этих цитокинов в оценке сердечно-сосудистого риска.

ССЗ являются основной причиной смерти пациентов с РА [3, 44]. ИМ и инсульт при РА встречаются в более раннем возрасте, чем в общей популяции. В мета-анализе 24 когортных исследований у пациентов с РА смертность от ССЗ была на 50 % выше, чем в остальной популяции [17]. Пациенты с РА реже страдают стенокардией в дебюте ИБС (ОР 0,58, 95 % ДИ 0,34–0,99), чаще – безболевой ишемией миокарда (ОР 5,86, 95 % ДИ 1,29–26,64) по сравнению с общей популяцией, при этом реже обнаруживаются типичные ЭКГ- признаки ишемии миокарда [44]. Нетипичность клинической манифестации ССЗ при РА требует настороженности в отношении этой патологии, поскольку РА ассоциируется с 2–3-кратным повышением риска развития ИМ [64]. Более того, при РА возможна клиника стенокардии в отсутствие доказанного коронарного стеноза. Было установлено, что коронарная микроциркуляторная дисфункция, ведущая к ишемии миокарда, ассоциирована с хроническим воспалением у пациентов с ревматическими заболеваниями без признаков обструктивной ИБС [30]. Показано, что хроническое воспаление может изменять молекулярную структуру липопротеинов, индуцируя формирование маленьких, плотных, проатерогенных ЛПНП, которые могут регулировать продукцию NO и активных форм кислорода, вносящих вклад в эндотелиальную дисфункцию. Патогенетическая связь между активностью РА и атерогенезом подтверждается корреляцией между высокой концентрацией СРБ и низким уровнем липопротеинов высокой плотности [70]. A. Recio-Mayoral и соавт. [55], используя ПЭТ, продемонстрировали наличие коронарной микроциркуляторной дисфункции при ангиографии у пациентов с РА без распространенных сердечно-сосудистых факторов риска или эпикардиальной ИБС.

Показана более высокая частота ишемических инсультов у пациентов РА. Так, согласно датскому исследованию 2012 г. с участием 18247 пациентов с РА, которые находились под наблюдением в среднем 4,8 года, они, по сравнению с пациентами без РА имеют на 30 % более высокий риск ишемического инсульта, а также на 40 % более высокий риск развития фибрилляции предсердий [3, 41]. Метаанализ 111758 пациентов с РА обнаружил 50 % повышения риска смерти от инсульта по сравнению с общей популяцией [17]. Патогенетический механизм ишемического инсульта при РА сложен и до конца не ясен. Воспалительные маркеры, такие как СОЭ, коррелируют с повышенным риском ишемического инсульта у пациентов с РА [3, 70]. Считается, что комбинация традиционных и нетрадиционных факторов риска вносит вклад в риск ишемического инсульта у пациентов с РА. Модифицирующие заболевание препараты снижают риск ишемического инсульта, в частности один год лечения метотрексатом связан с 11 % снижением риска ишемического инсульта [3, 48]. Более длительный прием антагонистов ФНОα также снижает риск всех ССЗ [3, 48]. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ингибиторов циклооксигеназы-2 умеренно повышает риск ССЗ [4, 40]. Влияние глюкокортикостероидов на этот показатель остается неясным [3].

Застойная сердечная недостаточность. Пациенты с РА имеют высокий риск миокардиальной дисфункции и явной сердечной недостаточности (СН), которая встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции [3, 49]. Артериальная гипертензия АГ – наиболее частое коморбидное состояние

при РА, что связано с активностью основного заболевания, приемом НПВС, глюкокортикоидов, базисных препаратов. Частота АГ при РА варьирует от 18 до 70,5 % [3, 9].

Поражение желудочно-кишечного тракта. Сочетание ревматических заболеваний с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и органов панкреато-дуоденальной зоны представляется вполне закономерным [4, 5]. Важным связующим звеном между РА и гастроэнтерологической патологией становится противоревматическая терапия, которая может вызывать серьезные неблагоприятные явления (НЯ) со стороны ЖКТ и печени, прежде всего, эрозивно-язвенные поражения слизистой ЖКТ (11 % пациентов, по данным исследования COMORA) и токсический гепатит [5, 28]. Имеются данные, что желчно-каменная болезнь (ЖКБ) чаще выявляется у пациентов с РА. Так, японские ученые изучали частоту этого заболевания у 224 больных РА: у пациентов женского пола она оказалась почти в 3 раза выше, чем в популяции, – 15,4 и 5,2 % соответственно ($p < 0,01$). Работа C. Chang и соавт. [41, 43], показала, что частота острого панкреатита (ОПН) составила соответственно 185,7 и 119,0 случая на 100 тыс. пациенто-лет, т. е. риск развития этой патологии был более чем на 60 % выше у больных РА. Важно отметить, что базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, которые широко используются при лечении РА, не ассоциировались с большей частотой развития ОПН. Важно отметить, ЖКБ и ОПН, могут стать источником угрожающих жизни инфекционных осложнений. Эта опасность особенно велика у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. В мировой медицинской литературе имеются описания тяжелых деструктивных форм холецистита, развивающегося у больных РА [5, 20, 68].

Гастроэнтерологические заболевания – пептическая язва в анамнезе, диспепсия и инфекция *H. pylori* – значительно повышают риск развития НПВП-индуцированных язв и кровотечения [6]. НПВП остаются незаменимым средством для купирования основных симптомов РА. В развитых странах мира именно прием НПВП оказался в настоящее время важнейшим этиологическим фактором возникновения язвы желудка и кровотечения из органов ЖКТ. Активно обсуждается тема повреждающего действия НПВП на тонкую кишку (НПВП-энтеропатия), основное проявление которого – хроническая малозаметная кровопотеря, приводящая к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии. Кроме того, важно помнить о негативном действии НПВП на печень [5].

В последние годы, после широкого внедрения в клиническую практику ГИБП, ревматологи вынуждены уделять самое серьезное внимание другой коморбидной патологии пищеварительной системы – хроническим вирусным гепатитам (ХГВ) [1, 5, 67]. Многие противоревматические препараты – ГК, цитотоксические средства и ГИБП – могут в определенной степени снижать противовирусный иммунитет и способствовать обострению или реактивации инфекционного процесса [1, 5, 67]. В отношении ХВГВ и ХВГС опасность связана не только с быстрым прогрессированием ХВГ, но и с существенным повышением контагиозности, что определяется активной репликацией вируса и повышением концентрации жизнеспособных вирусов в тканях и биологических жидкостях. При этом многие препараты, широко используемые в ревматологии; в частности, метотрексат (МТ) и НПВП; способны оказывать негативное влияние на функцию печени и способствовать развитию опасных осложнений, таких как печеночная недостаточность, у пациентов с активным ХВГ и циррозом [5].

Влияние ГИБП – ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα) и CD20 на прогрессирование ХВГВ доказано в ряде исследований. Так, R. Perez-Alvarez и соавт. [5, 56] провели систематический анализ случаев назначения ингибиторов ФНОα 257 больным с HBs-антигеном или антителами к cor-антигену (анти-HBc), то есть пациентам с ХВГ, носителям ВГВ или перенесшим эту инфекцию. Всего было отмечено 44 эпизода обострений ХВГ, причем 4 больных умерли от острой печеночной недостаточности. Следует отметить, что профилактическая противовирусная терапия значительно снижала число рецидивов: у пациентов, получавших и не получавших такое лечение, оно составило 23 и 62 % соответственно ($p = 0,003$). Наибольшее число случаев обострения было зафиксировано при использовании инфликсимаба, минимальное – при лечении этанерцептом (ЭТЦ). В отношении негативного влияния биологической терапии на активацию ХВГС доказательная база не столь убедительна. Тем не менее, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению РА не следует использовать ингибиторы ФНОα у лиц с ХВГС, не получающих противовирусную терапию [5, 62].

Перфорация кишечника – редкое, но очень опасное осложнение чаще наблюдается у пациентов РА по сравнению с общей популяцией. Основной причиной его развития является дивертикулит – воспаление слизистой оболочки в области углубления в стенке кишки. Следует отметить, что дивертикулит считается типичной «возрастной» патологией: дивертикулы толстой кишки (преимущественно сигмовидной) выявляются лишь у 13,5 % пациентов в возрасте до 50 лет, у 30 % – 50–70 лет и более чем у 50 % – старше 70 лет. Сами по себе дивертикулы, появление которых прочно связано с хроническими запорами, не несет значительной угрозы жизни больных. Однако дивертикулит может представлять серьезную опасность, особенно у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. По данным статистики, от 8 до 24 % больных, у которых дивертикулит возникает на фоне лечения цитостатиками и/или ГК, погибают вследствие перфорации

стенки кишки, приводящей к развитию перитонита и сепсиса [5, 61]. В частности, показано увеличение частоты перфораций кишечника у лиц, получающих ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб [5, 35]. Возможно, тоцилизумаб нарушает механизмы специфической или неспецифической иммунной защиты макроорганизма в отношении некоторых форм условно-патогенной флоры, находящейся в просвете дивертикула. Это особенно важно, поскольку имеются данные о нарушении микробного равновесия толстой кишки (в частности, отчетливое преобладание пропионобактера) при развитии дивертикулита [21]. Активация условно-патогенной флоры, вероятно, может приводить к повреждению слизистой оболочки с развитием локального воспаления, последующим нарушением целостности кишечной стенки и ее перфорацией. Роль снижения иммунного ответа на условно-патогенную флору при развитии дивертикулита подтверждается нарастанием частоты перфораций кишки при использовании современного таргетного перапарата – ингибитора JAK-киназы тофацитиниба, механизм действия которого близок по фармакологическим эффектам к ингибиторам ИЛ-6.

Анемия при ревматоидном артрите. Анемия при РА относится к группе анемий хронического воспаления (АХВ). Распространенность анемии при РА по данным эпидемиологических исследований колеблется от 30 до 70 % [57]. Известно, что анемия у часто госпитализирующихся в связи с высокой активностью заболевания больных РА регистрируется в половине случаев [2]. Наличие анемии при РА приводит к ухудшению качества жизни, отражается на манифестации внесуставных проявлений РА и ассоциированных с ним заболеваний, а также приводит к возрастанию риска побочных эффектов цитостатиков [16]. Частота ревматоидной анемии зависит от пола и возраста. Так, по данным Wolfe F. et al., полученным у 2120 пациентов с РА, анемия определена у 47 % пациентов (34 % у мужчин и 58 % у женщин) [69]. Как известно, последствия анемии более неблагоприятны у пациентов пожилого возраста в общей популяции. Так, у лиц старше 65 лет, даже незначительное снижение уровня гемоглобина ассоциируется с усилением тяжести приступов стенокардии, развитием нарушений ритма и т. д. [65]. В последние годы ревматоидная анемия рассматривается как важнейший прогностический фактор РА [57]. Существует две основные причины анемии при РА – влияние факторов хронического воспаления и дефицит железа, причем, по мнению большинства авторов, преобладает первая причина [10]. Согласно современным представлениям, патогенез анемии при РА является мультифакторным. Важнейшими механизмами развития анемии при РА являются укорочение жизни эритроцитов и неадекватный эритропоэз на фоне действия провоспалительных факторов, а также нарушение метаболизма железа [10, 43, 45]. Провоспалительная цитокиновая активация с участием ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 является ключевым механизмом развития ревматоидной анемии [7, 46]. Кроме того, провоспалительные цитокины, в частности ФНО-α и ИЛ-6 способны непосредственно угнетать эритропоэз за счет влияния на FAS-лиганды и CD-34 рецепторы апоптоза клеток-предшественников эритроцитов [65], а также на экспрессию матричной РНК эритропоэтина [1]. Ответ эритроидных предшественников на эритропоэтин зависит тяжести аутоиммунного воспаления и выраженности провоспалительной цитокиновой активации [69]. Согласно современному пониманию патогенеза, одним из ведущих факторов в развитии анемии при РА может являться также нарушение обмена железа [10, 12]. Важнейшим дифференциально-диагностическим отличием этого вида анемии является сочетание гипоферремии с сохранением биоактивного железа в ретикулоэндотелиальной системе [22]. Экспериментально доказано, что ИЛ-6 непосредственно приводит к развитию гипоферремии и анемии с активацией выработки ферритина – основного белка, составляющего депо железа [15, 29]. В последние годы сложилось представление о ключевой роли гепсидина в регуляции метаболизма железа. У пациентов с АХВ уровень гепсидина превышал норму. Гепсидин относится к острофазовым протеинам и принимает участие в антибактериальной защите [36], в последнее время установлена его активная роль в метаболизме железа. При этом пусковым фактором активации синтеза гепсидина в печени является ИЛ-6 [15]. Показано, что гепсидин способен ингибировать абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке, а также непосредственно подавлять пролиферативные процессы и эритропоэз [31]. Учитывая ключевую роль гепсидина в патогенезе анемии при РА, в последнее время ряд авторов указывают на использование показателя сывороточного уровня гепсидина в качестве маркера для дифференциальной диагностики характера анемии при этом заболевании. К дополнительным факторам, способствующим развитию анемии при РА, относятся истинный дефицит железа или его потери, дефицит фолатов и некоторые другие [14]. К неблагоприятным последствиям анемии при РА могут быть отнесены нарушения гемодинамики, тканевая гипоксия, нарушение вязкости крови, почечные дисфункции [10]. Показано, что встречаемость анемии при РА значительно возрастает с увеличением активности РА [37]. Диагностика анемии хронического заболевания при РА имеет ряд особенностей. Примерно у 70 % пациентов гемоглобин крови обычно находится в пределах 90–120 г/л. АХВ при РА обычно нормохромная, эритроциты в мазке крови – нормоцитарные, у 10–15 % больных может отмечаться микроцитоз. Гипохромная анемия может определяться лишь у 20–40 % пациентов. Таким образом, анемия при ревматоидном артрите обычно является нормохромной,

нормоцитарной без ретикулоцитоза, с сохраненными лейкоцитарным и тромбоцитарным ростками кроветворения [10].

Поражение почек при РА. По данным разных авторов, поражение почек при РА встречается с частотой от 35 до 73 %. В течение пяти лет около половины больных теряют трудоспособность, а у 70 % больных есть почечные осложнения. По данным Е.И. Тареева, уремия является причиной смерти у одного из четырех больных РА. Многообразие клинических и морфологических форм, включающих почти всю палитру нефрологических заболеваний, носит многофакторный характер. Так, длительное иммунное воспаление предполагает развитие амилоидоза, иммунокомплексный характер РА определяет возникновение гломерулонефрита (ГН) и васкулита. Отдельно стоит ятрогенное поражение, которое может носить как гломерулярный, так и интерстициальный характер. При проведении скрининга у 84,7 % пациентов РА установлено наличие хронической болезни почек (ХБП), причем в возрастной группе старше 60 лет ХБП выявлена у 96 % больных, что значительно превышает частоту встречаемости ХБП в общей популяции. Основную часть больных РА с ХБП (44,5 %) составляют пациенты, имеющие только изменения в анализах мочи (снижение удельного веса, протеинурия, повышение содержания клеточных элементов крови в моче) при сохранной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Наиболее часто (59,2 %) у больных РА, имеющих ХБП, выявлялась 2-я стадия почечного заболевания. Выявлена взаимосвязь между СКФ и такими факторами, как возраст, клиническая стадия, активность заболевания, функциональный класс, наличие сопутствующей патологии почек и заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом значение кардиоваскулярной патологии в снижении функции почек сопоставимо с заболеваниями самих почек и мочевыводящих путей.

Лекарственные поражения почек в настоящее время широко распространены и их вклад в структуру ревматоидной нефропатии неоднозначен, так как терапия РА со временем меняется. Например, ранее применяемые пеницилламин, буциламин и соли золота, которые часто осложнялись мембранозным ГН, сейчас практически не применяются. Зато с появлением биологической терапии стали появляться данные о возможности развития ГН, ассоциированного с анти-нейтрофильными цитоплазматическими антителами на фоне терапии ГИБП. Вместе с тем в развитии лекарственной нефропатии основную роль, по-прежнему, играют НПВП, от применения которых вряд ли удастся отказаться в ближайшее время. Следует подчеркнуть, что НПВП-нефропатия не всегда своевременно распознается в связи с маломанифестной клинической картиной. Гломерулонефрит является одним из внесуставных проявлений РА. Как показывают приведенные Cantagrel и соавт. результаты нефробиопсии, в отсутствие нефротического синдрома преобладает мезангиопролиферативный морфологический вариант ГН. При увеличении частоты использования биологической терапии все чаще стали появляться сообщения об иммуноопосредованных осложнениях, связанных, прежде всего, с ингибиторами ФНО-альфа. При применении ГИБП чаще наблюдается поражение почек по типу IgA-нефропатии, для которой характерна умеренная преходящая протеинурия и стойкая гематурия. Возможно, что этот феномен обусловлен образованием противолекарственных антител с последующим формированием иммунных комплексов, которые фиксируются в базальной мембране почечных клубочков.

Результаты наших собственных исследований, направленных на изучение частоты и структуры коморбидной патологии при РА показали следующее. В группе 168 пациентов с диагнозом достоверного РА в развернутой либо поздней клинической стадии в 88,1 % случаев РА сочетался с другим заболеванием или заболеваниями. Самой частой коморбидной патологией была сердечно-сосудистая: АГ, ИБС, ХСН, фибрилляция предсердий. Указанные заболевания либо их сочетание диагностированы у 86,9 % больных РА. Заболевания пищеварительной системы имели место у 64,3 % пациентов, при этом у 25 % наблюдалось поражение печени. Частой сопутствующей патологией была анемия, которая регистрировалась у 30 % больных, реже выявлялось поражение почек (ХБП, хронический пиелонефрит) – у 12,5 % больных. Эндокринные заболевания (сахарный диабет, патология щитовидной железы) имели место у 16,7 % пациентов с РА. Мультиморбидность как сочетание разных заболеваний имела место в 54,8 % случаев. Следует отметить, что в группах пациентов с коморбидностью либо мультиморбидностью средние значения индекса активности РА (DAS28) достоверно превышали значение индекса DAS28 в группе пациентов РА без сочетания с другими заболеваниями. Кроме того, средние дозы базисных средств и частота применения биологической терапии при коморбидной патологии оказались ниже, а дозы глюкокортикоидов выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. Эти результаты говорят о том, что сопутствующие заболевания негативно влияют на тактику ведения больных РА, в значительной степени ограничивая болезнь-модифицирующую терапию, и создают препятствия для реализации современной стратегии «лечения до достижения цели».

Таким образом, как следует из представленных данных литературы и собственного опыта, РА ассоциирован с целым рядом заболеваний, которые могут быть следствием ревматоидного воспаления либо болезнями, не относящимися к аутоиммунным процессам, но достаточно часто сочетающимися с РА в связи с тем, что РА является специфическим

фактором риска той или иной патологии (ССЗ, инфекционные процессы, онкопатология и т. д.). Особое место в коморбидной патологии занимают заболевания, обусловленные негативным влиянием противоревматической терапии, как болезнь-модифицирующей, так и противовоспалительной. Ведение пациентов РА с коморбидной патологией должно полностью соответствовать современным требованиям к персонифицированному подходу с обязательным учетом утвержденных национальных и международных рекомендаций по диагностике и лечению РА и тех ассоциированных состояний, которые имеют место у данного пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белов Б.С., Лопаткина Т.Н., Насонов Е.Л. / Belov B.S., Lopatkina T.N., Nasonov E.L. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы / Revmatoidnyj artrit i hronicheskie virusnye gepatity: problemy i perspektivy [Rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis: problems and prospects] // Российский медицинский журнал / Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. – 2012. – № 30. – С. 1493–8.

2. Бенца Т.М. / Benca T.M. Особенности клинического течения анемии у пациентов с ревматоидным артритом / Osobennosti klinicheskogo techeniya anemii u pacientov s revmatoidnym artritom [Features of the clinical course of anemia in patients with rheumatoid arthritis] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа / Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa [Hematology. Transfusiology. Eastern Europe]. – 2015. – № 4. – С. 99–104.

3. Гаспарян А.А., Меньшикова И.В., Каневская М.З. / Gasparyan A.A., Men'shikova I.V., Kanevskaya M.Z. Коморбидность при ревматоидном артрите: особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний / Komorbidnost' pri revmatoidnom artrite: osobennosti techeniya serdechno-sosudistyh zabolevanij [Comorbidity in rheumatoid arthritis: features of the course of cardiovascular diseases] // Клиническая медицина / Klinicheskaya medicina [Clinical Medicine]. – 2016. – № 94 (10). – С. 745–753.

4. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. / Gordeev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике / Koncepciya mul'timorbidnosti v revmatologicheskoj praktike [The concept of multimorbidity in rheumatological practice] // Научно-практическая ревматология / Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific-practical rheumatology]. – 2014. – № 52 (4). – С. 362–5.

5. Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В. / Karateev A.E., Gontarenko N.V., Curgan A.V. Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия / Komorbidnaya patologiya pishchevaritel'noj sistemy u bol'nyh revmaticheskimi zabolevaniyami: ne tol'ko NPVP-gastropatiya [Comorbid pathology of the digestive system in patients with rheumatic diseases: not only NSAIDs-gastropathy].

6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. / Karateev A.E., Nasonov E.L., YAhno N.N. i dr. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / Klinicheskie rekomendacii «Racional'noe primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP) v klinicheskoj praktike» [Clinical recommendations «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice»] // Современная ревматология / Sovremennaya revmatologiya [Modern rheumatology]. – 2015. – № 9 (1). – С. 4–24.

7. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. / Levina A.A., Kazyukova T.V., Cvetaeva N.V. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / Gepsidin kak regulyator gomeostaza zheleza [Hepsidin as a regulator of iron homeostasis] // Педиатрия / Pediatriya [Pediatrics]. – 2008. – № 8 (1). – С. 67–75.

8. Насонов Е.Л. / Nasonov E.L. Ревматология: клинические рекомендации / Revmatologiya: klinicheskie rekomendacii [Rheumatology: clinical guidelines]. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018.

9. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. / Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите / Arterial'naya gipertenziya pri revmatoidnom artrite [Arterial hypertension in rheumatoid arthritis] // Научно-практическая ревматология / Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific-practical rheumatology]. – 2011. – № 50 (3). – С. 52–68.

10. Оранский С.П. / Oranskij S.P. Клинико-патогенетические варианты коморбидности при ревматоидном артрите и дифференцированный подход к их коррекции: Автореф. дис. … докт. мед. наук / Kliniko-patogenneticheskie varianty komorbidnosti pri revmatoidnom artrite i differencirovannyj podhod k ih korrekcii: Avtoref. dis. … dokt. med. nauk [Clinical and pathogenetic variants of comorbidity in rheumatoid arthritis and a differentiated approach to their correction. Dr. Sci. (Medicine) Thesis]. – Краснодар, 2016. – 274 с.

11. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М., Шляхто Е.В., Лентц С.Р. / Rodionov R.N., Blohin I.O., Galagudza M.M., SHlyahto E.V., Lentc S.R. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Assimetrichnyj dimetilarginin i ego rol' v etiologii i patogeneze serdechno-sosudistyh zabolevanij [Asymmetric dimethylarginine and its role in the etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases] // Артериальная гипертензия / Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]. – 2008. – № 14 (4). – С. 306–14.

12. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, № 9. – P. 1251–1253.

13. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following antitumor necrosis factor-alpha antibody therapy / H. Papadaki, H.D. Kritikos, V. Valatas, et al. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 474–482.

14. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract / F.K. Chan, B. Cryer, J.L. Goldstein, et al. // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 167–174.

15. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud, et al. // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 229.

16. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis / C. Han, M.U. Rahman, M.K. Doyle, et al. // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 2177–2182.

17. Avina-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M., et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies // Arthr. and Rheum. – 2008. – № 59 (12). – P. 1690–7.

18. Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M., Lehman A.J., Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – № 71. – P. 1524–9.

19. Chang C.C., Chiou C.S., Lin H.L., et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study // PLoS One. – 2015. – Aug., № 11; 10(8):e0135187. doi: 10.1371/journal.pone.0135187. eCollection 2015.

20. Choy G. Vasculitis of the gallbladder in early rheumatoid arthritis // BMJ Case Rep. – 2013. – Aug., № 23. doi: 10.1136/bcr2012-008228.

21. Daniels L., Budding A., de Korte N., et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Nov., № 33 (11). – P. 1927–36. doi: 10.1007/s10096-014-2162-3.

22. Decreased expression of integrins by hematopoietic cells in patients with rheumatoid arthritis and anemia: relationship with bone marrow cytokine levels / J. Jaworski, W. Maslinski, J. Pazdur, et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 17–21.

23. Del Rincon I., Polak J.F., O'Leary D.H., et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – № 74 (6). – P. 1118–23.

24. Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P., et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // Arthr. and Rheum. – 2001. – № 44 (12). – P. 2737–45.

25. Dessein P.H., et al. Independent relationship of osteoprotegerin concentrations with endothelial activation and carotid atherosclerosis in patients with severe rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2014. – № 41. – P. 429–36.

26. Dimitroulas T., et al. B-type natriuretic peptide in rheumatic diseases: a cardiac biomarker or a sophisticated acute phase reactant? // Autoimmun. Rev. – 2012. – № 11. – P. 837–43.

27. Dimitroulas T., et al. Relationship between dimethylarginine dimethylaminohydrolase gene variants and asymmetric dimethylarginine in patients with rheumatoid arthritis // Atherosclerosis. – 2014. – № 237. – P. 38–44.

28. Dougados M., Soubrier M., Antunez A., et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Jan; № 73 (1). – P. 62–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013204223.

29. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice / A.H. Laftah, B. Ramesh, R.J. Simpson, et al. // Blood. – 2004. – Vol. 103. – P. 3940–3944.Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis / A. Young, G. Koduri // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 21. – P. 907–927.

30. Faccini A., Agricola E., Oppizzi M., Margonato A., Galderisi M., Sabbadini M.G., et al. Coronary microvascular dysfunction in asymptomatic patients affected by systemic sclerosis-limited vs. diffuse form // Circ. J. – 2015. – № 79. – P. 825–9.

31. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism // Curr. Opin. Hematol. – 2004. – Vol. 11, № 4. – P. 251–254.

32. Gargiulo P., Marsico F., Parente A., Paolillo S., Cecere M., Casaretti L., et al. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases // An appraisal. Int. J. Cardiol. – 2014. – № 170. – P. 286–90.

33. Gonzalez-Gay M.A., et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis // Arthr. and Rheum. – 2007. – № 57. – P. 125–32.

34. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Martin J., Gonzalez-Gay M.A. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // Semin. Arthr. Rheum. – 2009. – № 38. – P. 366–71.

35. Gout T., Ostör A.J., Nisar M.K. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review // Clin Rheumatol. – 2011. – Nov., № 30 (11). – P. 1471–4. doi: 10.1007/s10067-011-1827-x.

36. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein / E. Nemeth, E.V. Valore, M. Territo, et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 2461–2463.

37. Hochberg M.C. The incidence and prevalence of extraarticular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006 / M.C. Hochberg, S.S. Johnston, A.K. John // Curr. Med. Res. Opin. – 2008. – Vol. 24, № 2. – P. 469–480.

38. Karpouzas G.A., et al. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – № 73. – P. 1797–804.

39. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events // Circulation. – 2005. – № 111. – P. 363–8.

40. Lindhardsen J., Gislason G.H., Jacobsen S., Ahlehoff O., Olsen A.M., Madsen O.R., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study // Ann. Rheum. Dis. – 2013.

41. Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H., Madsen O.R., Olesen J.B., Svendsen J.H., et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study // Br. Med. J. – 2012. – № 344: e1257.

42. López-Mejías R., et al. Angiopoietin-2 serum levels correlate with severity, early onset and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2013. – № 31. – P. 761–6.

43. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthr. and Rheum. – 2005. – № 52 (2). – P. 402–11.

44. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // Arthr. and Rheum. – 2005. – № 52 (3). – P. 722–32.

45. Means R.T. Hepcidin and anemia // Blood Rev. – 2004. – Vol. 18. – P. 219–225.

46. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease // Curr. Hematol. Rep. – 2003. – Vol. 2. – P. 116–121.

47. Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M., et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – № 70 (3). – P. 482–7.

48. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K., et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study // Arthr. Res. Ther. – 2008. – № 10: R30.

49. Nicola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L., et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years // Arthr. & Rheum. – 2005. – № 52 (2). – P. 412–20.

50. Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases // Nat. Rev. Rheumatol. Advance online publication 18 August 2015. DOI:10.1038/nrrheum. 2015.112.

51. Ohta H., Wada H., Niwa T., et al. Disruption of tumor necrosis factoralpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoEdeficient mice // Atherosclerosis. – 2005. – № 180 (1). – P. 11–7.

52. Palomino-Morales R., et al. A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis // Arthr. Res. Ther. – 2010. – № 12: R71.

53. Panoulas V.F., et al. Transforming growth factor-β1 869T/C, but not interleukin-6-174G/C, polymorphism associates with hypertension in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). – 2009. – № 48. – P. 113–8.

54. Prevalence and outcome of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature / A. Wilson, H.T. Yu, L.T. Goodnough, et al. // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 116 (suppl. 7A). – P. 50–57.

55. Recio-Mayoral A., Mason J.C., Kaski J.C., Rubens M.B., Harari O.A., Camici P.G. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease // Eur. Heart. J. – 2009. – № 30. – P. 1837–43.

56. Perez-Alvarez R., Diaz-Lagares C., Garcia-Hernandez F., et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases // Medicine (Baltimore). – 2011. – № 90. – P. 359–71. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76.

57. Prevalence and outcome of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature / A. Wilson, H.T. Yu, L.T. Goodnough, et al. // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 116 (suppl. 7A). – P. 50–57.

58. Rho Y.H. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Arthr. and Rheum. – 2009. – № 61. – P. 1580–5.

59. Rodríguez-Rodríguez L., et al. TNFA-308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // Atherosclerosis. – 2011. – № 216. – P. 125–30.

60. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // Circulation. – 2003. – № 108. – P. 2957–63.

61. Schreyer A., Layer G. Guidlines for diverticular disease and diverticulitis: diagnosis, classification, and therapy for the radiologist // FortschrRöntgenstr. – 2015. – № 187. – P. 676–84. doi: 10.1055/s-0034-1399526.

62. Singh J., Saag K., Bridges S., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Jan., № 68 (1). – P. 1–26. doi: 10.1002/acr.22783.

63. Smith E., Prasad K.M., Butcher M., et al. Blockade of interleukin17. A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Circulation. – 2010. – № 121 (15). – P. 1746–55.

64. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B., Cannuscio C.C., Mandl L.A. Manson J.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // Circulation. – 2003. – № 107. – P. 1303–7.

65. The prevalence of anemia in persons age 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia / J. M. Guralnik, R.S. Eisenstaedt, L. Ferrucci, et al. // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 2263–2268.

66. Toms T., et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are strong predictors of inflammation and dyslipidemia in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2012. – № 39. – P. 218–25.

67. Vassilopoulos D., Calabrese L.H. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – № 8. – P. 348–57. doi: 10.1038/nrrheum.2012.63.

68. Vijendren A., Cattle K., Obichere M. Spontaneous haemorrhagic perforation of gallbladder in acute cholecystitis as a complication of antiplatelet, immunosuppressant and corticosteroid therapy // BMJ Case Rep. – 2012. – Jul., № 9. doi: 10.1136/bcr.12.2011.5427.

69. Wolfe F. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, K. Michaud // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33. – P. 1516–1522.

70. Zhang J., Chen L., Delzell E., Muntner P., Hillegass W.B., Safford M.M., et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – № 73. – P. 1301–8.

71. Zöller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature // Am. J. Cardiovasc. Dis. – 2012. – № 2. – P. 171–83.

Контактная информация

Бабаева Аида Руфатовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: arbabaeva@list.ru