

**ГОРБУНОВА**  
**Юлия Николаевна**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**  
**ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Специальность 14.01.22 —Ревматология

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

Москва — 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук  
**Попкова Татьяна Валентиновна**

**Официальные оппоненты:** **Мясоедова Светлана Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии

**Стародубова Антонина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра факультетской терапии; заведующая отделом лечебного и профилактического питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 5 октября 2018 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д. 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А).

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБНУ «НИИР имени В.А.Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А) и на сайте [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Метаболический синдром (МС) является собирательным понятием, объединяющим группу заболеваний или патологических состояний, проявляющихся определенными метаболическими, гормональными и клиническими нарушениями. Наличие МС считается фактором, повышающим суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в два раза, сахарного диабета (СД) 2-го типа — в пять раз [VanHalm]. В связи с этим раннее определение его критериев с целью формирования групп повышенного риска для проведения активной профилактики и лечения ССО и СД 2-го типа является актуальным.

Наиболее частые клинические проявления МС — абдоминальное ожирение (АО), гипертриглицеридемия, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), гипергликемия и повышенное артериальное давление (АД) [Zafar]. Исследования, посвященные изучению МС, свидетельствуют о его высокой распространенности при ревматических заболеваниях. Частота выявления МС у пациентов с ревматоидным артритом (РА) выше, чем в контрольных группах и составляет 42–44%, при раннем РА — 30–31% [Chung].

Полагают, что в формировании МС при РА ведущая роль принадлежит хроническому/аутоиммунному воспалению, так как увеличение концентрации острофазовых белков, провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии ассоциируется с различными компонентами МС: ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, липидным обменом и артериальной гипертензией [Hallajzadeh; Solomon; Попкова].

Одним из основных компонентов МС является АО, которое широко распространено у пациентов с РА [Sahebari]. Представление о типичном пациенте с РА как о человеке с дефицитом массы тела в последнее время изменилось. По данным Норфолкского регистра [Humphreys], при раннем РА ожирение имели 25% пациентов. В других когортах доля пациентов с РА и с избыточной массой тела и ожирением достигает 63–68%, а недостаток веса встречается всего у 1–13% больных [Wolf]. Кроме этого, появилось понятие «ревматоидная кахексия» — состояние, при котором снижение веса обусловлено гипо- и атрофией мышечной массы на фоне стабильного или даже повышенного содержания жира [Metsios]. При этом индекс массы тела (ИМТ) может не изменяться или несколько отклоняться от нормы в любую сторону. Это состояние «ревматоидной кахексии» ассоциировано с МС [Crowson; Elkan]. Уточнить распределение жировой ткани позволяют инструментальные методы, которые показывают, что при РА происходит перераспределение жировой массы в организме.

Продемонстрировано влияние ожирения на течение РА, проявляющееся ассоциацией повышения ИМТ более 28 кг/м<sup>2</sup> с высокой активностью РА, а также редким достижением ремиссии [Ajeganova]. Данные когорты METEOR свидетельствуют о более высоких индексах активности, увеличенном уровне скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и значении визуальной аналоговой шкалы боли [van den Berg] у пациентов с РА

и ожирением при ранней и поздних стадиях болезни. Жировая ткань рассматривается как высокоактивный эндокринный орган, который продуцирует большое число различных провоспалительных цитокинов и адипоцитокинов (АЦК) (адипонектин, лептина др.), участвующих в патогенезе РА [Dessein; Ahonen; Galic]. Обсуждается взаимосвязь между МС, хроническим воспалением, АЦК и иммунным ответом. Уровни АЦК ассоциируются как с внесуставными проявлениями РА, так и с компонентами МС: АО, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и т.д. [Giles]. Роль адипонектина и лептина в развитии МС, ССО при ревматических заболеваниях остается нерешенной. Предполагают, что АЦК являются новыми биомаркерами и регуляторами МС.

Учитывая ключевую роль хронического аутоиммунного воспаления в развитии МС и его компонентов, важное место в его профилактике отводится проведению эффективной противовоспалительной терапии. Влияние разных схем терапии на частоту МС изучено недостаточно. В ряде работ показано, что использование метотрексата (МТ) при РА почти в два раза снижало относительный риск развития МС, что не отмечено при использовании других базисных противовоспалительных препаратов [Toms]. Результаты исследований демонстрируют повышение ИМТ у пациентов с ранним РА при применении ингибиторов факторов некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) по сравнению с пациентами, получающими монотерапию МТ [Marcota]. Есть несколько противоречивых исследований о влиянии противоревматической терапии на липидный профиль крови и уровни АЦК у пациентов с ранним РА. В ряде работ при РА выявлено увеличение адипонектина на фоне приема МТ, ингибиторов ФНО- $\alpha$  [Nagashima]. Комбинированная терапия (МТ и ингибиторов ФНО- $\alpha$ ) в течение 2 лет приема препаратов приводила к повышению уровня лептина и объема жировой ткани у пациентов с РА [Kores-Medrek]. Все это послужило основанием для проведения нашего исследования и определило цель и задачи работы.

**Цель исследования:** уточнить взаимосвязь хронического воспаления с развитием МС и его компонентов у пациентов с ранним РА.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту МС и его компонентов у пациентов с ранним РА.
2. Проанализировать связь клиническо-иммунологических проявлений раннего РА с МС и его компонентами.
3. Определить частоту клинических и субклинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранним РА в зависимости от наличия МС и его компонентов.
4. Проанализировать взаимосвязь АО, количественного состава тела (КСТ), уровней АЦК с активностью раннего РА.

5. Определить метаболические эффекты монотерапии МТ и комбинированной терапии (МТ в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)) у пациентов с ранним РА в 6-месячном наблюдении.

**Научная новизна исследования:** впервые у пациентов с ранним РА, не получающих противоревматическую терапию, установлена высокая частота МС и его компонентов, ассоциация последних с индексами активности РА, клиническими и лабораторными проявлениями заболевания.

У пациентов с ранним РА при сочетании двух и более компонентов МС наблюдается высокая частота клинических (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) и субклинических (увеличение толщины комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек и гипертрофии левого желудочка) проявлений поражения сердца и сосудов.

Впервые в Российской Федерации у пациентов с ранним РА с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии определен КСТ. При раннем РА наблюдается снижение «тощей» массы и взаимосвязь увеличения массы жировой ткани с активностью заболевания. Указанные изменения параметров КСТ косвенно свидетельствуют о наличии «ревматоидной кахексии».

Продемонстрированы метаболические эффекты разных схем терапии у пациентов с ранним РА в 6-месячном наблюдении: уменьшение показателя объема талии (ОТ), увеличение концентрации антиатерогенного липопротеида со снижением значения индекса атерогенности (ИА). Установлено, что влияние терапии на параметры КСТ разнонаправлено: монотерапия МТ способствует нарастанию «тощей» массы, комбинированная терапия (МТ и ГИБП) — повышению жировой и общей массы. Также показано, что снижение частоты МС на фоне монотерапии МТ более выражено по сравнению с комбинированной терапией у пациентов с ранним РА в 6-месячном наблюдении. Доказано, что у пациентов с ранним РА увеличение массы жировой ткани ассоциируется с недостаточной эффективностью противоревматической терапии. Установленная связь между концентрацией лептина с ожирением и активностью раннего РА подтверждает его участие в развитии метаболических нарушений и ревматоидного воспаления.

**Практическая значимость исследования.** В практику здравоохранения по итогам проведенной работы для определения МС у пациентов с ранним РА рекомендовано внедрение критериев IDF, имеющих более жесткие параметры оценки ОТ и уровня глюкозы. Ранняя диагностика МС и сочетание его компонентов позволяют выделять группы пациентов с РА, имеющих высокий кардиоваскулярный риск. Формирование групп риска способствует более рациональному использованию ресурсов первичного звена здравоохранения и проведению ранней профилактики ССО. У пациентов с ранним РА ассоциация между массой жировой ткани и антропометрическими показателями (ОТ и ИМТ) в повседневной клинической практике по-

зволяет диагностировать АО, не используя инструментальные методы исследования. При лечении пациентов с ранним РА необходим тщательный мониторинг метаболических нарушений — показателей липидного, углеводного и жирового обмена.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. При раннем РА до назначения противоревматической терапии наблюдается увеличение частоты МС и его компонентов, определение которого целесообразно проводить, используя классификационные критерии IDF 2005 г.

2. Ассоциация компонентов МС с индексами активности РА и острофазовыми показателями обусловлена ревматоидным воспалением.

3. При определении КСТ у пациентов с ранним РА до назначения противоревматической терапии наблюдается «ревматоидная кахексия». Монотерапия МТ сопровождается нарастанием «тощей» массы, комбинированная терапия — повышением жировой и общей массы. Увеличение массы жировой ткани ассоциируется с недостаточной эффективностью противоревматической терапии.

4. Терапия пациентов с ранним РА, уменьшая активность заболевания, позитивно модифицирует компоненты МС (снижает ОТ, увеличивает уровень ХС ЛПВП).

5. Установленная связь между увеличением уровня лептина с ожирением и активностью раннего РА позволяет рассматривать его в качестве маркера не только метаболических нарушений, но и ревматоидного воспаления.

**Конкретное участие автора в получении научных результатов.** Автором проведен анализ данных специальной литературы, посвященных теме исследования. Совместно с научным руководителем была сформулирована цель исследования, определены задачи, разработан план исследования, в соответствии с которым диссертант осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов. Автором освоены современные иммунологические методы постановки панели АЦК, разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных, проведен статистический анализ. На основе полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику.

**Внедрение в практику.** Результаты данной работы, проведенной в рамках научной темы №338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (регистрационный номер ГР 01200907561 ГЗ 0514-2014-0003), внедрены в практику ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ: 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 11 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов, конгрессов.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике» (Владимир, 2012), европейских конгрессах EULAR (Мадрид, 2013, Па-

риж, 2014), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015), Школе «Современные аспекты клинической иммунологии в ревматологии» (Москва, 2015). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» 7 июля 2015 г.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 117 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием клинической характеристики пациентов, методов и результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 14 отечественных и 193 зарубежных источника. Диссертация содержит 24 таблицы и 5 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 74 пациента (54 женщины и 20 мужчин) с ранним РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), длительность заболевания менее 1 года, умеренная и высокая активность, отсутствие опыта приема базисных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров без ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Клиническое обследование больных ранним РА проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (2004) и Всероссийским научным обществом кардиологов (2007). Первичное обследование пациентов с ранним РА до назначения терапии включало оценку клинических, антропометрических (измерение роста, веса, объема талии и бедер, ИМТ) данных, показателей суставного статуса, индексов активности, биохимическое и иммунологическое исследование крови, определение уровня АЦК, обследование сердечно-сосудистой системы.

После обследования всем пациентам назначена монотерапия МТ подкожно 10 мг в нед. с постепенной эскалацией дозы до 20–25 мг в нед. Через 3 мес. от начала лечения оценивали эффективность терапии: в случае достижения ремиссии (SDAI < 3,3 балла) или хорошего терапевтического ответа (снижение SDAI на 17 баллов от первоначального значения) пациенты продолжали получать монотерапию МТ. При недостаточной эффективности (отсутствии достижения к этому моменту ремиссии или хорошего терапевтического ответа) к терапии присоединяли ГИБП.

Из первично обследованных больных ранним РА с умеренной и высокой активностью заболевания ( $DAS28 > 3,2$ ), к 24-й нед. терапии сформированы две группы: 1-я группа (монотерапия МТ), состоящая из 34 пациентов; 2-я группа (комбинированная терапия МТ и ГИБП) — из 40 пациентов, которым при недостаточной эффективности МТ назначены ГИБП — ингибиторы ФНО- $\alpha$  (адалимумаб ( $n=24$ ), цертолизумаб пэгол ( $n=9$ )), абатацепт ( $n=6$ ), тоцилизумаб ( $n=1$ ). Через 24 нед. те-

рапии проводили комплекс обследования, аналогичный первичному. Клиническая характеристика пациентов с ранним РА до назначения противоревматической терапии приведена в таблице 1.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика основной группы больных РА ( $n=74$ )

Показатель	Значение
Возраст, годы*	56,0 [46,0;61,0]
Пол, $n$ (%):	
- мужчины	20(28)
- женщины	54(72)
Длительность заболевания, мес.*	7,0 [4,0;8,0]
DAS 28, баллы*	5,6 [5,0;6,3]
Активность по DAS 28, $n$ (%):	
- умеренная (3,2–5,1)	21(28)
- высокая (>5,1)	53(72)
РФ-позитивность, $n$ (%)	50 (68)
АЦЦП-позитивность, $n$ (%)	59 (80)
СОЭ, мм/ч	22,4 (12,7–47,2)
СРБ, мг/мл	24,4[8,4;47,9]
Рентгенологическая стадия, $n$ (%):	
- I	15(20)
- II	54 (73)
- III	5(7)
- IV	0
Функциональный класс, $n$ (%):	
- I	13 (18)
- II	58 (78)
- III	3(4)
- IV	0
Терапия на момент включения:	
- нестероидные противовоспалительные препараты, $n$ (%)	46 (63)
- антигипертензивная терапия, $n$ (%)	43(58)

*Примечание:* \*указана медиана (25-й; 75-й процентиля); РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП— антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ — С-реактивный белок.

В исследовании преобладали женщины (72%) среднего возраста с длительностью заболевания 7,0 [4,0;8,0] мес. Большинство пациентов (68%) были позитивны по РФ (68%) и АЦЦП (80%), имели высокую клиническую (DAS 28 >5,1) и лабораторную (СОЭ>22 мм/ч, СРБ>20 мг/л) активность заболевания. У 15 (20%) пациентов артрит был неэрозивным. Большинство пациентов (78%) имели II функциональный класс. внесуставные проявления (ревматоидные узелки) наблюдались у 14% больных РА. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика пациентов с ранним РА на разных схемах терапии представлена в таблице 2.



**Таблица 2.**Характеристика пациентов с РА, получающих монотерапию МТ и комбинированную терапию до назначения терапии

Показатель	МТ (n=34)	МТ и ГИБП (n=40)
Возраст, годы, Ме (ИР)	52,0 (38,0–63,0)	56,0 (50,0–59,5)*
Пол:		
- мужчины	8	12
- женщины	26	28
Длительность заболевания, мес., Ме(ИР)	6,0 (3,0–8,0)	6,0 (4,0–9,5)
DAS 28, баллы, Ме (ИР)	5,3 (4,6–5,7)	5,8 (5,3–6,8)*
SDAI, баллы, Ме (ИР)	28,7(18,7–39,9)	35,9(26,8–50,5)*
CDAI, баллы, Ме (ИР)	26,2(17,2–34,0)	32,3(23,5–43,8)*
РФ-позитивность, n (%)	22(64,7)	28(70)
АЦЦП-позитивность, n(%)	28 (82,4)	31(77,5)
IgM РФ, МЕ/мл, Ме (ИР)	77,9 (23,9–188,0)	123,0 (31,0–420,5)*
АЦЦП, Ед/мл, Ме (ИР)	200,0 (92,2–339,7)	189,7(48,2–236,5)
СОЭ, мм/ч, Ме (ИР)	20,0 (15,0–42,0)	37,0 (23,0–52,0)*
СРБ, мг/мл, Ме (ИР)	13,4 (2,6–28,8)	39,3(13,0–53,4)*
Стадия РА, n (%):		
- I	7(21)	7(17,5)
- II	24(71)	31(77,5)
- III	3(8)	2(5)
- IV	0	0
Функциональный класс, n (%):		
- I	7(21)	6 (15)
- II	27(79)	31(77,5)
- III	0	3(7,5)
- IV	0	0*
Системные проявления РА, n(%)	3 (8,8)	7(17,5)*

*Примечание:* Ме (ИР) — указана медиана, интерквартильный размах(25-й;75-й проценти-ли); \* различия между группами достоверны с  $p<0,05$ .

Пациенты различались по возрасту и клинико-лабораторной активности РА. В группе комбинированной терапии пациенты были старше по возрасту, имели более высокую степень активности РА (по DAS 28, SDAI, CDAI), увеличенные уровни СОЭ, СРБ, титры IgM РФ, наличие системных проявлений (ревматоидные узелки).

**Методы исследования.** Оценку суставного статуса проводили с помощью модифицированных методик подсчета числа болезненных суставов и числа припухших суставов. Для количественной оценки активности РА использовали модифицированный индекс DAS28 [Smolen], клинический (CDAI) [Rintelen] и упрощенный (SDAI) индексы активности [Smolen]. У всех пациентов с ранним РА и лиц контрольной группы определяли наличие традиционных факторов риска с оценкой суммарного риска ССО по шкале SCORE (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2011). Степени кардиоваскулярного риска определяли согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов(Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2011).

У пациентов с РА и в группе контроля определяли наличие МС, используя критерии Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP/АТРИИ 2004) и Международной диабетической федерации (IDF). Критерии NCEP/АТРИИ включают: гипергликемию натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, АО (ОТ  $\geq 102$  см у мужчин,  $\geq 88$  см у женщин), гипертриглицеридемию (триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л), низкий уровень ХС ЛПВП ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин,  $< 1,3$  ммоль/л у женщин), уровень АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст. Сочетание трех из них указывает на наличие МС. Критерии IDF включают: АО (ОТ  $\geq 94$  см у мужчин,  $\geq 80$  см у женщин), уровень АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст., ХС ЛПВП ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин,  $< 1,3$  ммоль/л у женщин), ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, глюкозу  $\geq 5,6$  ммоль/л или наличие СД. Наличие АО в сочетании с любыми двумя из них указывает на наличие МС.

КСТ с расчетом массы жировой ткани и «тощей» массы определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью аппарата HOLOGIC (США). При исследовании КСТ определяли жировую массу и массу тканей, лишённую жира, которая состоит из общей клеточной массы, экстрацеллюлярной жидкости твердых внеклеточных компонентов (коллаген, костные минералы). Совокупность общей клеточной массы, экстрацеллюлярной жидкости твердых внеклеточных компонентов объединена в «тощую» массу. Общая клеточная масса подразделяется на клетки мышечной ткани, клетки внутренних органов и клетки иммунной системы. Исследование клинических, биохимических показателей крови осуществляли унифицированным методом в биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». Иммунологическое исследование крови проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». Концентрацию адипонектина определяли иммуноферментным анализом ELISA (Human Adiponectin, BioVendor, Brno, Czech Republic). Нормальный диапазон для адипонектина составил 1,8–16,5 нг/мл. Концентрацию лептина определяли иммуноферментным анализом ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc.). Нормальный диапазон для лептина составил 4,8–94,1 нг/мл. Значение отношения лептин/адипонектин (Л/А) рассматривали как показатель инсулинорезистентности.

**Статистическую обработку результатов** проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна — Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75 процентиль. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Отношение шансов оценивали с помощью логистического регрессионного анализа по методу квази-Ньютона и Хука — Дживса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Частота МС и его компонентов при раннем РА.** Частота МС при использовании классификационных критериев IDF и NCEP/АТР III у пациентов с ранним РА была выше, чем в контрольной группе: 44 против 23% и 35 против 10% соответственно (табл. 3).

**Таблица 3.** Частота МС и его компонентов у пациентов РА и в группе контроля

Показатели	Ранний РА (n=74)	Контроль (n=30)	Отношение шансов (95%ДИ)
Частота МС (IDF 2005), n (%)	33 (44)*	7 (23)	2,6 (1,0–6,9)
АО (ОТ ≥94 см (муж.), ≥80 см (жен.)), n (%)	52 (70)	21 (70)	1,0 (0,4–2,5)
АД ≥130/85 мм рт. ст., n (%)	45 (61)	12 (40)	2,3 (0,9–5,5)
ТГ ≥1,7 ммоль/л, n (%)	17 (23)	4 (13)	1,9 (0,6–6,3)
ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (муж.), <1,3 ммоль/л (жен.), n (%)	25 (34)*	3 (10)	4,6 (1,3–16,6)
Глюкоза ≥5,6 ммоль/л, СД, n (%)	30 (40)*	5 (17)	3,4 (1,2–9,9)
Частота МС (NCEP/АТР III 2004), n (%)	26 (35)*	3 (10)	4,8 (1,3–17,6)
АО (ОТ ≥102 см (муж.), ≥88 см (жен.)), n (%)	40 (54)	10 (33)	2,4 (0,9–5,7)
АД ≥130/85 мм рт. ст., n (%)	45 (61)	12 (40)	2,3 (0,9–5,5)
ТГ ≥1,7 ммоль/л, n (%)	17 (23)	4 (13)	1,9 (0,6–6,3)
ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (муж.), <1,3 ммоль/л (жен.), n (%)	25 (34)*	3 (10)	4,6 (1,3–16,6)
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л, n (%)	16 (22)	3 (10)	2,4 (0,6–9,2)

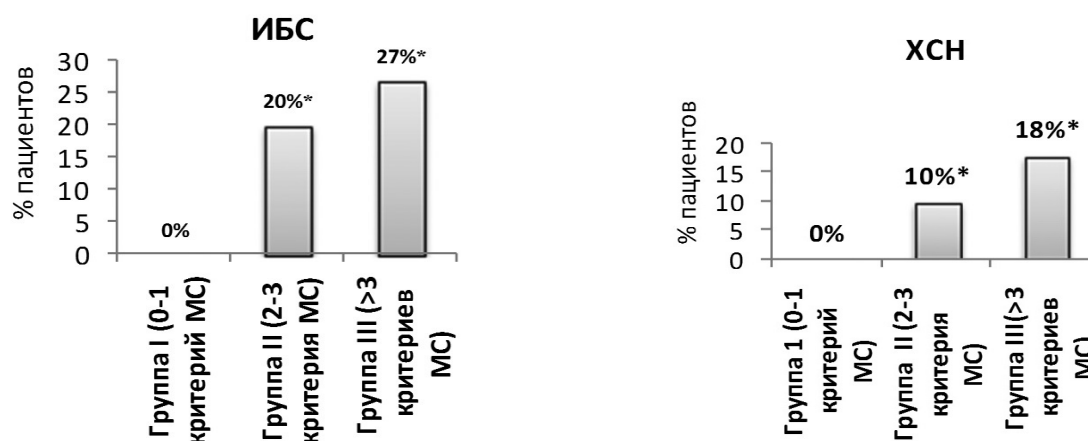
*Примечание:* \* различия между группами достоверны с  $p < 0,05$ .

При сравнении встречаемости компонентов МС по критериям IDF между пациентами с РА и группой контроля различия наблюдались в частоте снижения ХС ЛПВП и гипергликемии натощак ( $p=0,01$  и  $p=0,03$  соответственно); при использовании критериев NCEP/АТР III — в частоте низких значений ХС ЛПВП ( $p=0,01$ ). Различий по встречаемости других компонентов по критериям IDF и NCEP/АТР III не наблюдалось.

**Взаимосвязь клинических и лабораторных проявлений РА с МС.** В зависимости от наличия или отсутствия МС при использовании двух классификационных критериев МС пациенты с РА разделены на 2 группы: 1-я — пациенты с МС, 2-я — пациенты без МС. Пациенты с РА и МС (критерии NCEP/АТР и IDF) были старше по возрасту по сравнению с пациентами без МС ( $p < 0,05$ ). Различий по клиническим проявлениям, длительности, активности РА в сравниваемых группах по критериям NCEP/АТР III и IDF не наблюдалось. В то же время при поправке на возраст у пациентов с РА отмечалась взаимосвязь индексов активности РА (DAS 28, SDAI, CDAI), острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) с наличием МС (по критериям IDF) ( $p=0,001$  во всех случаях соответственно). При использовании критериев NCEP/АТР III полученных взаимосвязей не выявлено. В дальнейшем, учитывая ассоциацию клинических проявлений и лабораторных показателей РА с МС (критерии IDF 2005 г.), а также более низкие значения критериев IDF в отношении АО (ОТ ≥94 см (муж.), ≥80 см (жен.)), анализ результатов проводился по критериям IDF 2005 г.

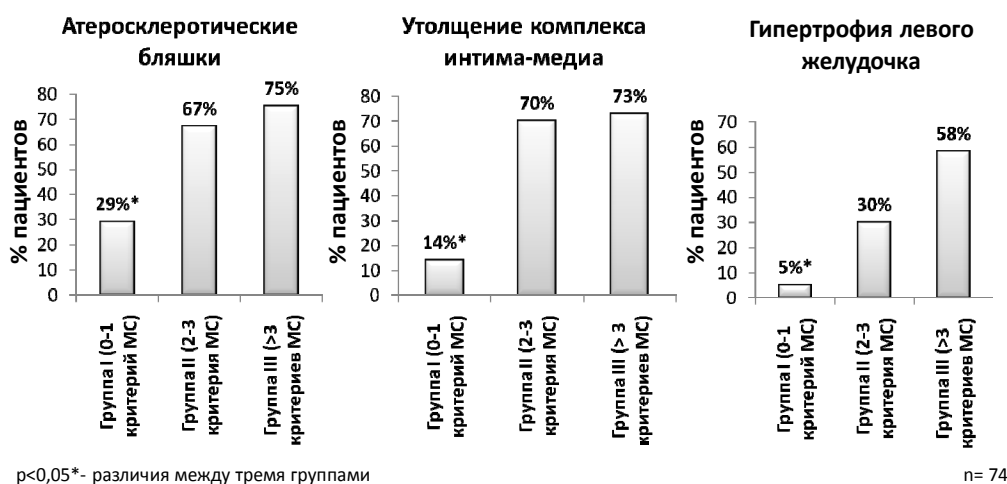
Компоненты МС имели положительную и отрицательную корреляцию с клиническими и лабораторными проявлениями заболевания. Повышение систолического АД коррелировало с длительностью заболевания ( $r=0,23$ ), увеличение ОТ — с уровнем СРБ ( $r=0,25$ ), снижение уровня ХСЛПВП — с клиническими (индексы DAS 28, SDAI, CDAI) ( $r=0,5$ ) и лабораторными (увеличение уровней СРБ, СОЭ) ( $r=0,3$ ) проявлениями раннего РА,  $p<0,05$  во всех случаях. Полученные данные о высокой частоте МС у пациентов с ранним РА согласуются с результатами эпидемиологических исследований [Chung;Giles;Toms]. Ассоциация клинических и лабораторных показателей РА с МС и его компонентами подтверждает роль ревматоидного воспаления в развитии МС, что согласуется с результатами других авторов [Ajeganova;Kozan; van den Berg].

**Клиническое и субклиническое поражение сердца и сосудов у больных ранним РА.** В зависимости от количества компонентов МС пациенты с ранним РА разделены на три группы: 1-я группа — 0–1 компонент МС, 2-я—2–3 компонента, 3-я—больше 3 компонентов. Возраст больных в группах различался: 38,0 [26,0; 53,0] лет; 55,5 [50,0; 59,0] лет; 58,0 [54,0;64,0] лет соответственно ( $p<0,05$ ). В зависимости от сочетания компонентов МС частота ИБС и ХСН была выше во 2-й (20 и 10%) и 3-й (27 и 18%) группах соответственно по сравнению с 1-й группой ( $p<0,05$ )(рис. 1).



**Рис. 1.** Частота ИБС и ХСН у больных ранним РА в зависимости от количества компонентов МС

Частота атеросклеротических бляшек, утолщение комплекса интима-медиа и гипертрофии левого желудочка также была выше во 2-й (67, 70 и 30%) и 3-й (75, 73 и 58%) группах по сравнению с 1-й (29, 14 и 5%) соответственно,  $p<0,001$  (рис. 2).



**Рис. 2.** Частота субклинических проявлений поражения сердца и сосудов у пациентов с ранним РА ( $n=74$ )

Таким образом, у пациентов с ранним РА до назначения противоревматической терапии в зависимости от количества компонентов МС наблюдалась высокая частота клинических (ИБС, ХСН) и субклинических (утолщение комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек и гипертрофии левого желудочка) проявлений поражения сердечно-сосудистой системы.

**Степени кардиоваскулярного риска у пациентов с ранним РА.** В целом по группе у пациентов с ранним РА ( $n=74$ ) очень высокий и высокий риск развития ССО наблюдался у 50 (68%) пациентов с доказанным атеросклерозом коронарных артерий. Умеренный риск ( $1% < SCORE < 5%$ ) зарегистрирован у 5 (7%), низкий риск ( $SCORE < 1%$ ) — у 19 (25%) пациентов с РА.

У пациентов с РА и МС ( $n=33$ ) очень высокий и высокий риск развития ССО наблюдался у 29 (88%) пациентов, умеренный — у 3 (9%) пациентов, низкий — у 1 (3%) пациента. Степени кардиоваскулярного риска у пациентов с ранним РА в зависимости от количества критериев МС представлены в таблице 4. Высокий, очень высокий и умеренный риск ССО выявлен в группе больных РА и МС при наличии двух и более компонентов МС. Низкий риск ССО чаще наблюдался у пациентов с РА без МС.

**Таблица 4.** Частота риска ССО у больных ранним РА в зависимости от числа компонентов МС, %

Степень риска ССО	Группа I (0–1 комп. МС)	Группа II (2–3 комп. МС)	Группа III (>3 комп. МС)
Высокий и очень высокий	24**	80	88
Умеренный	5**	5	9
Низкий	71*	15	3

*Примечание:* \* $p < 0,05$  различия значений в 1-й и 2-й группах; \*\* $p < 0,05$  различия значений в 1-й и 3-й группах.

Полученные результаты подтверждают данные различных исследований об увеличении степени сердечно-сосудистого риска [Wallberg-Jonsson; Goodson], а так-

же повышении частоты развития клинических и субклинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы в зависимости от сочетания компонентов МС [Lopez-Longo; Maradit-Kremers; Goodson; Попкова].

**АО как компонент МС у пациентов с ранним РА.** В целом по группе больных ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов повышение ОТ  $\geq 94$  см у мужчин,  $\geq 80$  см у женщин наблюдалось у 52 из 74 больных (70%), избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) — у 22 из 74 больных (29,7%) и ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) — у 20 из 74 пациентов (27%). Пациенты с избыточной массой тела и ожирением были старше по возрасту ( $p=0,01$ ), имели более высокий индекс активности DAS 28 ( $p=0,01$ ) и значение ВАШ по мнению пациента и врача ( $p=0,03$ ) по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения ИМТ. Показатели лабораторной активности (уровни СОЭ и СРБ) также были выше в группе пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,04$  и  $p=0,02$  соответственно). В таблице 5 представлена сравнительная характеристика больных РА в зависимости от значения ОТ (АО по критериям IDF): 1-я группа — пациенты с ОТ  $\geq 94$  см у мужчин,  $\geq 80$  см у женщин ( $n=52$ ); 2-я — пациенты со значениями ОТ  $< 94$  см у мужчин и  $< 80$  см у женщин ( $n=22$ ).

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика индексов активности у больных РА в зависимости от значения ОТ

Показатели	1-я группа ( $n=52$ ) ОТ $\geq 94$ см (муж.), $\geq 80$ см (жен.)	2-я группа ( $n=22$ ) ОТ $< 94$ см (муж.), $< 80$ см (жен.)
Возраст, лет	57,0[50,0;61,5]*	49,5[34,0;56,0]
DAS28, баллы	5,6[5,1;6,4]	5,5[5,2;6,0]
SDAI, баллы	36,0[22,6;43,0]*	30,4[20,6;41,7]
CDAI, баллы	27,7[20,2;38,5]	29,3[18,7;41,0]
СОЭ, мм/ч	31,5[18,0;52,0]*	24,5[16,0;37,0]
СРБ, Мг/л	24,7[7,9;45,2]*	20,5[7,6;40,7]

*Примечание:* \*различия между группами достоверны с  $p < 0,05$ .

Как следует из таблицы 5, пациенты 1-й группы были старше по возрасту, имели более высокую активность по индексу SDAI, уровни СОЭ и СРБ по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,05$  во всех случаях). Таким образом, взаимосвязь АО (основного компонента МС) и повышенной массы тела с активностью заболевания позволяет предположить роль хронического аутоиммунного воспаления в развитии МС у пациентов с ранним РА.

**КСТ у пациентов с ранним РА.** КСТ до назначения противоревматической терапии определяли у 37 (50%) пациентов с ранним РА. В таблице 6 представлены параметры КСТ у пациентов с ранним РА ( $n=37$ ) и в группе контроля ( $n=19$ ).

**Таблица 6.** Сравнительная характеристика параметров КСТ и антропометрических показателей у пациентов с РА и в группе контроля

Показатели	1-я группа (n=37), пациенты с РА	2-я группа (n=19), контроль
ОТ, см	89,0 [78,0; 100]	85,0 [80,0; 90,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,2 [22,0; 33,0]	26,2 [24,1; 30,3]
Масса жировой ткани, кг	23,1 [18,4; 32,1]	24,6 [20,7; 29,9]
Масса «тощей» ткани, кг	43,1 [38,6; 52,2]*	49,2 [45,1; 56,4]
Общая масса, кг	72,4 [59,6; 82,2]	76,4 [67,7; 87,5]

*Примечание:* \* $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

Как видно из таблицы 7, при отсутствии достоверных различий со стороны антропометрических показателей (ОТ, массы тела, ИМТ) пациенты с РА имели меньшую массу «тощей» ткани по сравнению с группой контроля ( $p=0,02$ ). Масса жировой ткани в группах оказалась сопоставима ( $p=0,8$ ). У пациентов с РА до получения терапии наблюдались корреляции между массой жировой ткани и общей массой с уровнем СОЭ ( $R=0,44$ ;  $R=0,36$ ), СРБ ( $R=0,34$ ;  $R=0,36$ ), ОТ и ИМТ ( $R=0,79$ ;  $R=0,86$ ) ( $p < 0,01$  во всех случаях). МС диагностирован у 18 из 37 (49%) пациентов с РА. Параметры КСТ у больных РА с МС и без МС до назначения терапии представлены в таблице 7, демонстрирующей, что пациенты с РА и МС имели большую массу тела, ИМТ, ОТ и массу жировой ткани, чем больные без МС, при отсутствии различий в отношении «тощей» массы.

**Таблица 7.** Сравнение показателей КСТ и антропометрических показателей у пациентов с ранним РА в зависимости от наличия МС до назначения терапии

Показатели	1-я группа, пациенты с РА и МС (n=18)	2-я группа, пациенты с РА без МС (n=19)	<i>p</i>
ОТ, см	98,0 [91,0; 109,0]*	79,5 [71,0; 83,0]	0,0003
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9 [24,3; 32,4]*	22,8 [21,5; 27,5]	0,01
Масса жировой ткани, кг	29,6 [22,9; 37,0]*	18,9 [15,7; 26,2]	0,003
Масса «тощей» ткани, кг	44,6 [38,9; 53,6]	40,6 [38,0; 52,3]	0,4
Общая масса, кг	75,7 [64,4; 96,0]*	62,0 [56,7; 76,4]	0,02

*Примечание:* \* различия между группами достоверны с  $p < 0,05$ .

Сравнение параметров КСТ у больных РА с группой контроля свидетельствует о наличии «ревматоидной кахексии», проявляющейся в снижении «тощей» массы на фоне воспалительной активности РА, что совпадает с данными других исследований [Rall]. У пациентов с РА и МС увеличение ИМТ, ОТ и массы тела ассоциировалось с большей массой жировой ткани при отсутствии различий в массе «тощей» ткани, что согласуется с данными общей популяции [Inaba; Stavropoulos-Kalinoglou; Giles].

**Уровни АЦК у пациентов с ранним РА.** Базальный уровень АЦК (адипонектина и лептина) определен у 47 больных РА и 30 доноров контрольной группы. Средняя концентрация адипонектина в сыворотке больных РА была выше, чем в группе контроля:  $41,9 \pm 48,1$  нг/мл и  $8,7 \pm 4,6$  нг/мл соответственно ( $p=0,001$ ). При РА отмечалась обратная корреляционная связь между уровнем адипо-

нектина и СОЭ ( $R=-0,30$ ;  $p=0,04$ ), продолжительностью утренней скованности ( $R=-0,32$ ;  $p=0,03$ ). МС диагностирован у 23 из 47 (49%) больных РА. Средняя концентрация адипонектина у пациентов с МС и без него оказалась сопоставима ( $39,0\pm 48,7$  нг/мл и  $44,6\pm 48,4$  нг/мл,  $p=0,8$ ). Корреляционных связей в группе больных РА и МС между уровнем адипонектина и клинико-лабораторными проявлениями РА не отмечено.

Средняя концентрация лептина у больных РА была ниже, чем в группе контроля:  $24,2\pm 21,1$  нг/мл и  $36,7\pm 26,5$  нг/мл соответственно ( $p=0,03$ ). В группе пациентов с ранним РА отмечались прямые корреляции уровня лептина с ОТ ( $R=0,50$ ,  $p=0,0003$ ), ИМТ ( $R=0,60$ ,  $p=0,001$ ), СОЭ ( $R=0,36$ ,  $p=0,01$ ), ТГ ( $R=0,45$ ,  $p=0,001$ ), глюкозой ( $R=0,3$ ,  $p=0,04$ ) и массой жировой ткани ( $R=0,81$ ,  $p=0,0001$ ), обратная — с уровнем адипонектина ( $R=-0,30$ ;  $p=0,04$ ). Средняя концентрация лептина у больных РА и МС была выше, чем у пациентов с РА без МС ( $31,4\pm 18,8$  нг/мл против  $17,4\pm 21,1$  нг/мл,  $p=0,0005$ ). В группе больных РА и МС наблюдались корреляции между уровнем лептина и ОТ ( $R=0,52$ ,  $p=0,01$ ), ИМТ ( $R=0,63$ ,  $p=0,01$ ), массой жировой ткани ( $R=0,80$ ,  $p=0,0001$ ).

Отношение Л/А (показатель инсулинорезистентности) было ниже у пациентов с ранним РА, чем в группе контроля:  $0,9$  [0,2;1,8] против  $4,2$  [2,7;6,8],  $p=0,01$ . В целом по группе отношение Л/А коррелировало с ОТ ( $R=0,43$ ,  $p=0,002$ ), ИМТ ( $R=0,55$ ,  $p=0,001$ ), СОЭ ( $R=0,38$ ,  $p=0,006$ ), ТГ ( $R=0,43$ ,  $p=0,001$ ). Отношение Л/А у пациентов с ранним РА и МС было выше —  $1,9\pm 1,8$ , по сравнению с РА без МС —  $1,3\pm 2,1$  ( $p<0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с ранним РА до назначения терапии сывороточный уровень адипонектина повышен, а концентрация лептина и отношение Л/А снижены по сравнению с группой контроля. При РА выявлена прямая взаимосвязь уровня лептина и отношения Л/А с показателями ожирения и наличием МС. Можно предположить, что увеличение уровня адипонектина в крови при раннем РА носит компенсаторный характер в связи с его способностью подавлять продукцию ФНО- $\alpha$  и стимулировать экспрессию интерлейкина-10 макрофагами, проявляя противовоспалительные свойства. Полученная нами обратная корреляция между уровнем адипонектина и СОЭ является косвенным подтверждением данного предположения [Gonzales-Gay; Targonska-Stepniak].

**Метаболические эффекты терапии раннего РА.** В целом по группе у пациентов с ранним РА ( $n=74$ ) к 24-й нед. наблюдения, согласно индексу DAS28, ремиссия отмечалась у 25 (34%) больных ( $DAS28<2,6$ ); низкая активность — у 17 (23%) пациентов ( $2,6<DAS28<3,2$ ); умеренная активность — у 27 (36%) ( $DAS28=3,2-5,1$ ), высокая активность заболевания — у 5 (7%) больных ( $DAS28>5,1$ ). Динамика компонентов МС у больных ранним РА ( $n=74$ ) исходно и через 24 нед. терапии представлена в таблице 8.



**Таблица 8.** Динамика антропометрических показателей, компонентов МС и ИА у пациентов с ранним РА исходно и через 24 нед.терапии

Показатели	Исходно	24 нед.	$\Delta$ ,%	$p$
ОТ, см	90,5 [81,0; 104,0]	88,5 [80; 102]*	-2,3	0,02
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,6 [22,8; 30,7]	25,8 [22,5; 30,5]	+0,8	нд
АО (ОТ $\geq$ 94см/80см), $n$ (%)	52 (70)	49 (66,2)	-6,1	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,04; 1,6]	1,6 [1,23; 2,0]*	+21	0,003
ХСЛПВП<1,0ммоль/л(муж.), <1,3 ммоль/л (жен.), $n$ (%)	25(34)	12 (16)*	-53	0,01
ТГ $\geq$ 1,7ммоль/л, $n$ (%)	17 (23)	13 (17,6)	-30,8	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,9; 4,1]	3,7 [3,0; 4,2]*	+8,1	0,01
ИА(ХС — ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП)	2,9 [2,2; 4,1]	2,6 [1,6; 3,4]*	-11,5	0,001
АД $\geq$ 130/85мм рт. ст., $n$ (%)	45 (61)	48 (65)	+6,3	нд
Глюкоза $\geq$ 5,6ммоль/л, $n$ (%)	30 (40)	29 (39,2)	-3,4	нд

*Примечания:* \* $p<0,05$  — достоверность различий до лечения и через 6 мес. в подгруппах (Wilcoxon);  $\Delta$ ,% — разность показателей между группами к 6-му мес. терапии; нд — разность показателей статистически недостоверна,  $p>0,05$ ; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

При оценке динамики антропометрических показателей, компонентов МС и ИАу пациентов с ранним РА через 24 нед. терапии наблюдалось уменьшение значений ОТ на 2,3% (при неизмененных показателях ИМТ), увеличение уровня ХС ЛПВП на 21%, ХС липопротеинов низкой плотности на 8,1%, снижение ИА на 11,5%;  $p<0,05$  во всех случаях. В зависимости от активности РА к 24-йнед.терапии пациенты разделены на две группы: 1-я группа ( $n=38$ ) — достигшие ремиссии/низкой активности; 2-я группа ( $n=36$ ) — с умеренной/высокой активностью (таблица 9). Исходно пациенты в двух группах различались по частоте увеличения ОТ, гипертриглицеридемии и гипоальфапротеинемии: при умеренной/высокой активности РА эти показатели были выше, чем при ремиссии/низкой активности.

**Таблица 9.** Динамика компонентов МС у пациентов с РА исходно и через 24 нед.терапии в зависимости от активности РА

Показатели	1-я группа ( $n=38$ )		2-я группа ( $n=36$ )	
	исходно	24 нед.	исходно	24 нед.
ОТ $\geq$ 94 см(муж.), $\geq$ 80 см (жен.), $n$ (%)	22(58)*	18(47)**	30(83)	29(81)
ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л, $n$ (%)	3(8)	3(8)**	14(39)	10(28)
ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л(муж.), <1,3 ммоль/л(жен.), $n$ (%)	10 (26)*	7(18)	15(42)*	5(14)
АД $\geq$ 130/85 мм рт. ст., $n$ (%)	11 (29)	8 (21)	14(39)	14(39)
Глюкоза $\geq$ 5,6ммоль/л,%	15(39)	9(24)**	15(42)	20(55)

*Примечание:* \* $p<0,05$  достоверность отличия факторов до лечения (исходно) и через 6 мес.(Wilcoxon); \*\*  $p<0,05$  разность показателей между группами к 6-му мес. терапии.

В группе пациентов с РА, достигших ремиссии/низкой активности РА через 24 нед. терапии, наблюдалось снижение количества больных с повышенным ОТ (58 против 47%). Снижение частоты гипоальфапротеинемии наблюдалось в обеих группах (26 против 18% и 42 против 14%),  $p<0,05$ . При сравнении групп на 24-й нед. терапии

ОТ, гипертриглицеридемия оставались выше в группе больных с высокой/умеренной степенью РА (81 против 47%; 28 против 8%;  $p<0,05$ ). Кроме того, в этой же группе наблюдалось увеличение частоты гипергликемии (55 против 24%;  $p<0,05$ ).

**Динамика компонентов и частоты МС у пациентов на разных схемах терапии.** С целью уточнения влияния разных схем терапии на компоненты и частоту МС пациенты разделены на две группы: 1-я — пациенты ( $n=34$ ) на монотерапии МТ; 2-я — пациенты ( $n=40$ ) на комбинированной терапии МТ и ГИБП (табл.10).

**Таблица 10.** Динамика компонентов и частоты МС у пациентов с ранним РА на разных схемах терапии

Показатели	1-я группа ( $n=34$ ), монотерапия МТ			2-я группа ( $n=40$ ), комбинированная терапия		
	исходно	24 нед.	$\Delta, \%$	исходно	24 нед.	$\Delta, \%$
Повышение ОТ >94см(муж.), >80 см (жен.), %	23(68%)	19(56%)*	-18	29(72,5%)	28(70%)	-3
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, $n(\%)$	7(20,6%)	4(11,7%)*	-43	10(25%)	9(22,5%)	-10
ХС ЛПВП <1,0/1,3 ммоль/л, %	9(26,5%)	4(11,7%)*	-56	16(40%)	8(20%)*	-50
Частота МС, $n(\%)$	14(41%)	9(26%)*	-37	19(48%)	17(43%)	-10

*Примечания:* \*  $p<0,05$  достоверность отличия факторов до лечения (исходно) и через 6 мес.(Wilcoxon);  $\Delta, \%$  — разность показателей между группами к 6-му мес.терапии.

При сравнении антропометрических показателей через 24 нед.терапии в 1-й группе больных отмечено достоверное снижение частоты повышенного ОТ на 18%, гипертриглицеридемии на 43%, гипоальфапротеинемия на 56%, частоты развития МС (на 37%),  $p<0,05$ . При использовании комбинированной терапии наблюдалось лишь уменьшение частоты встречаемости низких значений уровня ХС ЛПВП(на 50%).

**Сравнение показателей КСТ у пациентов с ранним РА в зависимости от достижения или отсутствия ремиссии РА на 24-й нед.терапии.** У пациентов с ранним РА ( $n=37$ ) параметры КСТ проанализированы до и после назначения терапии. Изменения «тощей» массы и массы жировой ткани к 24-й нед. терапии были статистически не значимыми, хотя в целом отмечалось увеличение общей массы тела ( $p=0,02$ ). В зависимости от достигнутой к 24-й нед. терапии активности РА-пациенты разделены на две группы: 1-я — с ремиссией/низкой активностью ( $n=18$ ), 2-я — с умеренной/высокой активностью ( $n=19$ ). У пациентов, достигших ремиссии/низкой активности РА, через 24 нед. терапии масса жировой ткани (19,4 [15,8;25,9]кг и масса тела: 63,6 [57,4;76,4] кг) были ниже, чем у пациентов с сохраняющейся, несмотря на лечение, умеренной/высокой активностью заболевания (30,2[20,7;37,6]кг и 73,0 [59,7;102,1]кг соответственно,  $p<0,05$ ).

**Динамика показателей КСТ у пациентов с ранним РА на разных схемах терапии исходно и через 24 нед.** Пациенты, получавшие монотерапию МТ, исходно

имели меньшую массу тела, «тощую» и жировую массу, чем пациенты, получавшие комбинированную терапию МТ и ГИБП. Через 24 нед. комбинированной терапии наблюдалось повышение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы «тощей» ткани. Напротив, у больных РА на фоне монотерапии МТ наблюдался рост «тощей» массы при отсутствии изменений общей, жировой массы (табл. 11).

**Таблица 11.** Динамика показателей КСТ у пациентов с ранним РА на разных схемах терапии исходно и через 24 нед.

Показатели	1-я группа (n=18), монотерапия МТ			2-я группа (n=19), комбинированная терапия		
	исходно	24 нед.	Δ, %	исходно	24 нед.	Δ, %
Жировая ткань, кг	21,0 [17,2;26,2]**	23,4 [17,5;29,7]	+11	25,8 [18,4;35,0]	28,1 [21,4;37,9]*	+9
«Тощая» ткань, кг	40,6 [37,3;44,7]**	41,6 [38,2; 46,4]***/*	+2,5	49,7 [39,0;56,1]	49,9 [41,0;57,6]	0,4
Общая масса, кг	62,0 [57,7;77,6]**	64,1 [59,5;81,6]***	+3,4	73,7 [64,5;97,9]	75,8 [66,8;102,1]*	+2,8

*Примечание:* \* $p < 0,05$  достоверность отличия факторов до лечения и через 6 мес. (Wilcoxon); \*\* $p < 0,05$  различия исходных значений в 1-й и 2-й группах (критерий Манна — Уитни); \*\*\* $p < 0,05$  разность показателей между группами к 6-му мес. терапии; Δ, % — разность показателей между группами к 6-му мес. терапии.

Таким образом, исходно жировая масса была выше у пациентов, которым в дальнейшем потребовалось назначение ГИБП через 3 мес. лечения, и у тех, кто не достиг ремиссии/низкой активности заболевания к 6-му мес. заболевания. В целом на фоне терапии у больных РА через 24 нед. масса тела увеличивается. Влияние разных схем терапии на параметры КСТ разнонаправлено: в группе пациентов, получающих комбинированную терапию МТ и ГИБП, отмечено повышение жировой и общей массы. Напротив, у больных РА на фоне монотерапии МТ наблюдалось нарастание «тощей» массы.

**Динамика АЦК у пациентов с ранним РА на фоне терапии.** Уровни АЦК в динамике через 24 нед. после начала терапии оценены у 47 больных РА.

**Таблица 12.** Динамика АЦК у больных ранним РА исходно и через 24 нед. терапии

Показатель	Исходно	24 нед.	Δ, %	p
Адипонектин, нг/мл	21,0 [13,0; 52,3]	11,2 [8,0; 16,2] *	-47	<0,01
Лептин, нг/мл	18,0 [7,8; 32,0]	27,5 [11,8; 49,8] *	+53	0,001

*Примечание:* \* различия между группами достоверны с  $p < 0,05$ ; Δ, % — разность показателей через 24 нед.

Как следует из таблицы 12, через 24 нед. терапии уровень адипонектина снижался на 47%, концентрация лептина увеличивалась на 53%. Отношение Л/А нарастало через 24 нед. терапии по сравнению с исходным значением: 0,9 [0,2; 1,8]

против 2,6[0,8; 4,4] ( $p<0,05$ ). Динамика уровней АЦК у больных РА на разных схемах терапии представлена в таблице 13.

**Таблица 13.** Динамика АЦК у больных ранним РА на разных схемах терапии

Показатель	Монотерапия МТ( $n=24$ )			Комбинированная терапия( $n=23$ )		
	исходно	24 нед.	$\Delta, \%$	исходно	24 нед.	$\Delta, \%$
Адипонектин, нг/мл	23,0[12,6;77,0]	12,8[8,0;19,6] <sup>**</sup>	-44	20,0[13;34]	10,2[7,0;12,1] <sup>*</sup>	-49
Лептин, нг/мл	15,6[7,8;27,5]	21,7[12,5;40,4] <sup>**</sup>	+39	20,0[11;39,2]	28,1[12,4;58,3] <sup>*</sup>	+43

*Примечание:* \* достоверность отличия факторов до лечения и через 6 мес.(Wilcoxon); \*\* разность показателей между группами к 6-му мес. терапии;  $\Delta, \%$  — разность показателей через 24 нед.

Как видно из таблицы 13, у пациентов с РА через 24 нед. отмечено достоверное снижение уровня адипонектина на 44 и 49% и повышение концентрации лептина на 39 и 43% как на фоне монотерапии МТ, так и при применении комбинированной терапии,  $p<0,05$  во всех случаях. К концу исследования уровень адипонектина был выше в группе монотерапии МТ, а лептина — в группе комбинированной терапии.

Таким образом, через 24 нед. терапии уровни АЦК в двух группах изменялись: концентрация адипонектина снижалась, лептина — повышалась. Монотерапия МТ и комбинированная терапия действовали на изменения уровней АЦК одинаково, хотя изменения были более выражены у пациентов на комбинированной терапии, что согласуется с данными авторов М.Корес-Medrek и I.Engvall, в работе которых показано повышение уровня лептина и объема жировой ткани после лечения комбинированной терапии МТ и инфликсимабом в течение 2 лет.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ранним РА до назначения противоревматической терапии частота МС (критерии IDF) выше, чем в контроле — 44% (относительный риск — 2,6). Компоненты МС: гипергликемия ( $OR=3,4$ ) и гипоальфахолестеринемии (снижения уровня ХС ЛПВП  $<1$  ммоль/л у мужчин;  $<1,3$  ммоль/л у женщин) ( $OR=4,6$ ) встречались чаще у пациентов с РА по сравнению с контролем,  $p<0,05$ .

2. Клинические (индексы DAS 28, SDAI, CDAI) и лабораторные (увеличение уровней СРБ, СОЭ) проявления активности раннего РА ассоциировались с наличием МС и его компонентов: повышенным ОТ ( $r=0,3$ ) и снижением уровня ХС ЛПВП ( $r=0,5$ ),  $p<0,05$  во всех случаях.

3. У пациентов с ранним РА при сочетании двух и более компонентов МС наблюдалось увеличение частоты клинических (ИБС — 27%, ХСН — 18%) и субклинических (гипертрофия миокарда левого желудочка — 58%, наличие атеросклеротических бляшек — 75%, утолщение комплекса интима-медиа — 73%) проявлений поражения сердечно-сосудистой системы и ассоциировалось с высоким кардиоваскулярным риском.

4. Сравнительный анализ параметров КСТ у пациентов с ранним РА с группой контроля выявил наличие «ревматоидной кахексии», проявляющейся снижением «тощей» массы ( $p=0,02$ ) на фоне воспалительной активности РА. У больных РА с МС по сравнению с пациентами без такового наблюдается увеличение объема общей массы тела ( $p=0,02$ ) и массы жировой ткани ( $p=0,003$ ) при отсутствии различий в объеме «тощей» ткани.

5. Лечение МТ и ГИБП пациентов с ранним РА на фоне снижения активности заболевания ассоциировалось с уменьшением ОТ на 2,3%, ХС ЛПВП на 21%; снижением ИА на 11,5%;  $p<0,05$  во всех случаях. Указанные изменения наиболее выражены в группе больных РА, достигших ремиссии/низкой активности.

6. У пациентов с ранним РА через 24 нед. при использовании разных схем терапии, несмотря на сопоставимое снижение активности заболевания, метаболические эффекты различны. Эффективная монотерапия МТ приводила к снижению частоты МС на 37%, АО на 33%, гипертриглицеридемии на 43%, гипергликемии на 22%, ИА на 42%; напротив, комбинированная терапия МТ и ГИБП ассоциировалась со снижением частоты МС на 10%, АО на 12%, гипертриглицеридемии на 10%, ИА на 61%.

7. Исходные показатели объема жировой ткани у пациентов с умеренной/высокой степенью активности РА были в 1,5 раза выше по сравнению с пациентами, достигших ремиссии/низкой степени активности. Влияние разных схем терапии на параметры КСТ разнонаправлено: повышение жировой и общей массы на 9% и 2,8% соответственно наблюдается при использовании комбинированной терапии, нарастание «тощей» массы на 2,5% — на фоне монотерапии МТ.

8. До назначения терапии у пациентов с ранним РА выявлено увеличение концентрации адипонектина, снижение уровня лептина и отношения Л/А (показатель инсулинорезистентности) по сравнению с группой контроля ( $p<0,05$ ). Выявлена прямая взаимосвязь уровня лептина и отношения Л/А с показателями ожирения (ОТ и ИМТ —  $R=0,5$ ), массой жировой ткани ( $R=0,8$ ), острофазовыми показателями ( $R=0,45$ ), ( $p<0,05$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для выделения группы пациентов с ранним РА, имеющих высокий кардиоваскулярный риск, необходима ранняя диагностика МС и его компонентов (критерии IDF).

2. Для определения АО у пациентов с ранним РА в повседневной клинической практике необходимо использовать антропометрические показатели (измерение ОТ и ИМТ).

3. При лечении пациентов с ранним РА противоревматическими препаратами необходим тщательный мониторинг показателей липидного, углеводного и жирового обмена.

**По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:**

**Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России**

1. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии / И. Г. Кириллова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, **Ю. Н. Горбунова**, Е. И. Маркелова, Ю. О. Корсакова, А. В. Волков, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, О. А. Фомичева, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2015. — № 5. — С.16–23.

2. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения) / Е. В. Удачкина, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, И. Г. Кириллова, **Ю. Н. Горбунова**, Е. И. Маркелова, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Н. В. Демидова, М. А. Канонирова, Г. В. Лукина, А. В. Волков, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 2. — С. 164–170.

3. Кардиоваскулярный риск у больных ранним РА до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) / **Ю. Н. Горбунова**, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. И. Маркелова, Ю. О. Корсакова, О. А. Фомичева, Д. С. Колмакова, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, А. В. Смирнов, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 4. — С. 381–387.

4. Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) / **Ю. Н. Горбунова**, Т. В. Попкова, Л. В. Кондратьева, Д. С. Новикова, Е. Н. Александрова, М. В. Черкасова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2013. — №4. — С. 391–395.

5. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные) / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, И. Г. Кириллова, **Ю. Н. Горбунова**, Е. И. Маркелова, Е. Л. Лучихина, О. А. Фомичева, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Л. А. Божьева, А. В. Смирнов, А. В. Волков, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2015. — №1. — С. 24–32.

6. Роль жировой ткани при ревматоидном артрите / Л. В. Кондратьева, **Ю. Н. Горбунова**, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Клиническая медицина. — 2014. — № 6. — С. 62-66.

7. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом / Л. В. Кондратьева, Т. А. Панафилина, Е. В. Герасимова, **Ю. Н. Горбунова**, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. — 2014. — № 3. — С. 23–27.

8. Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов / И.Г. Кириллова, Л.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, **Ю.Н. Горбунова**, Е.И. Маркелова, Ю. О. Корсакова, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, К. А. Касумова, С.А. Владимиров, М.А. Канонирова, Г.Л.Лукина, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2016. — № 5. — С.19–26.

### Другие публикации

9. Effect of treatment with methotrexate and TNF-alpha inhibitors on insulin resistance in early rheumatoid arthritis /**Y.Gorbunova**, L. Kondratyeva, T. Popkova, D. Novikova, A. Novikov, M. Cherkasova, D. Olisaeva, O. Fomicheva, E. Luchihina, E. Alexandrova, E. Nasonov //Annals of the Rheumatic Diseases. — 2014. —Vol.73. — Suppl.2.—P. 489–490.

10. Impact of methotrexate in mono- and combined with biologic agents therapy on metabolic syndrome components in early rheumatoid arthritis patients /**Y. Gorbunova**, T. Popkova, L. Kondratyeva, D. Novikova, E. Luchikhina, E. Nasonov //Annals of the Rheumatic Diseases. —2015. — Vol.74. — Suppl. 2. — P. 1028–1029.

11.Implementation of the treat-to-target strategy leads to dramatically reduction of n-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with early rheumatoid arthritis /I. Kirillova, D. Novikova, T. Popkova, **Y. Gorbunova**, E. Markelova, A. Volkov, E. Luchihina, N. Demidova, K. Kasumova, M. Kanonirova, G. Lukina, A. Novikov, E. Alexandrova, D. Karateev, E. Nasonov// Annals of the Rheumatic Diseases. —2016. — Vol. 75. —Suppl.2. — P. 706.

12. Dynamics of quantitative body composition indices by the method of dual-energy x-ray absorptiometry (DRA) in patients with early RA depending on the achieved activity of the disease / **Y. Gorbunova**, T. Popkova, L. Kondratyeva, A. Smirnov, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases.—2018.

13. Characteristics and cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis in a local patient cohort in Russia / T.A. Panafidina, L.V. Kondratyeva, E.V. Gerasimova, **Y.N. Gorbunova**, T.V. Popkova, E.L. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases.— 2013.—Vol. 72.—Suppl. 3.—P. 865.

14. The role of inflammation in a regulation of body composition in patients with early rheumatoid arthritis. / L. Kondratyeva, **Y. Gorbunova**, T. Popkova, D. Kolmakova, M. Cherkasova, E. Alexandrova, N. Demin, A. Smirnov, L. Denisov, E. Nasonov // Clinical and Experimental Rheumatology.— 2014.—Vol.32.—№4.—Suppl.83.—P.41.

15. The association between adipokines levels, insulin resistance and inflammation in patients with early rheumatoid arthritis // L.V. Kondratyeva, **Y.N. Gorbunova**, T.V. Popkova, A.S. Avdeeva, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, E.L.Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases.— 2015.—Vol.74.—Suppl.2.—P.657.

16. The association between obesity, adipokines levels and inflammation in patients with early rheumatoid arthritis / L. Kondratyeva, T. Popkova, **Y. Gorbunova**, E. Alexandrova, A. Novikov, N. Demin, E. Nasonov // Anitschkow Days. Symposium of the International Atherosclerosis Society. Book of abstracts. P.232.

**ГОРБУНОВА**  
**Юлия Николаевна**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**  
**ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

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

Подписано в печать \_\_\_\_\_ .2018.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.