

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
РЕВМАТОЛОГИИ имени В.А.НАСОНОВОЙ

*На правах рукописи*

**Горбунова  
Юлия Николаевна**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ РАННЕМ  
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Специальность 14.01.22 – Ревматология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
Попкова Татьяна Валентиновна

Москва – 2018

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Определения и критерии метаболического синдрома .....	15
1.2. Частота МС и его компонентов при ревматоидном артрите.....	19
1.3. Связь компонентов МС с сердечно-сосудистой патологией при РА .....	28
1.4. Количественный состав тела (метод двухэнергетической абсорбциометрии) у пациентов с ранним РА.....	29
1.5. Роль адипоцитокинов (адипонектин, лептин) при РА .....	31
1.6. Влияние терапии (метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли - алфа) на компоненты МС у пациентов с ранним РА.....	35
1.6.1. Абдоминальное ожирение (уровень адипоцитокинов).....	35
1.6.2. Инсулинорезистентность .....	37
1.6.3. Липидный профиль.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	41
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	41
2.2. Методы исследования.....	46
2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования.....	46
2.2.2. Методы статистического анализа .....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	50
3.1. Частота МС и его компонентов при раннем РА .....	50
3.1.1. Взаимосвязь МС с клиническими и лабораторными проявлениями РА .....	51
3.1.2. Клиническое и субклиническое поражение сердца и сосудов у больных ранним РА .....	55

3.1.3. Степени кардиоваскулярного риска у пациентов с ранним РА .	57
3.1.4. Абдоминальное ожирение как компонент МС у пациентов с ранним РА .....	59
3.1.5. Количественный состав тела у пациентов с ранним РА.....	61
3.1.6. Уровни адипоцитокинов у пациентов с ранним РА и в контроль- ной группе .....	64
3.1.6.1. Уровень адипонектина у пациентов с ранним РА .....	64
3.1.6.2. Уровень лептина у пациентов с ранним РА.....	66
3.2. Метаболические эффекты терапии раннего РА метотрексата и генно- инженерных биологических препаратов .....	68
3.2.1. Частота достижения ремиссии у больных ранним РА к 24 неделе от начала монотерапии МТ и комбинированной терапии .....	68
3.2.2. Динамика компонентов и частоты МС у пациентов с РА на раз- ных схемах терапии.....	71
3.2.3. Сравнение показателей КСТ у пациентов с ранним РА в зависи- мости от достижения или отсутствия ремиссии на 24-й неделе терапии .....	74
3.2.4. Динамика показателей КСТ у пациентов с ранним РА на разных схемах терапии .....	75
3.2.5. Динамика адипоцитокинов у пациентов с ранним РА на фоне терапии .....	77
 ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	79
ВЫВОДЫ .....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....	94

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АО	— абдоминальное ожирение
АТБ	— атеросклеротические бляшки
АЦК	— адипоцитокнины
АЦЦП	— антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	— базисные противовоспалительные препараты
БЦА	— брахиоцефальные артерии
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала
ВОЗ	— Всемирная Организация Здравоохранения
ГИБП	— генно-инженерные биологические препараты
ГК	— глюкокортикоидные гормоны
ГЛЖ	— гипертрофия миокарда левого желудочка
ДЛП	— дислипидемия
ДРА	— двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИА	— индекс атерогенности
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— инсулинорезистентность
ИР	— интерквартильный размах
КВР	— кардиоваскулярный риск
КИМ	— комплекс интима-медиа
КСТ	— количественный состав тела
МС	— метаболический синдром
МТ	— метотрексат

НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОБ	— объем бедер
ОТ	— объём талии
ОР	— относительный риск
ОСЗВ	— общая оценка состояния здоровья врачом
ОСЗП	— общая оценка состояния здоровья пациентом
ОШ	— отношение шансов
РА	— ревматоидный артрит
РЗ	— ревматические заболевания
РФ	— ревматоидный фактор
СД	— сахарный диабет
СКР	— суммарный коронарный риск
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ССО	— сердечно-сосудистые осложнения
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СРБ	— С-реактивный белок
ТГ	— триглицериды
ТФР	— традиционные факторы риска
ФК	— функциональный класс
ФНО- $\alpha$	— фактор некроза опухоли альфа
ФР	— фактор риска
ХС	— холестерин
ХС ЛПВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЧБС	— число болезненных суставов
ЧПС	— число припухших суставов
ЭКГ	— электрокардиограмма
Эхо-КГ	— эхокардиография
ACR	— (American College of Rheumatology) — Американская коллегия ревма-

## ТОЛОГОВ

CDAI — (clinical disease activity index) — комбинированный клинический индекс активности РА

DAS 28 — (disease activity score) — комбинированный индекс активности РА, рекомендованный EULAR

EULAR — (European League Against Rheumatism) — Европейская антиревматическая лига

IDF — (International Diabetes Federation) — Международная Диабетическая Федерация

HAQ — (health assessment questionnaire) — индекс состояния здоровья

NCEP ATP III — (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) — Национальная программа по изучению холестерина

SDAI — (simplified disease activity index) — комбинированный упрощенный индекс активности РА

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Метаболический синдром (МС) – является собирательным понятием, объединяющим группу заболеваний или патологических состояний, проявляющихся определёнными 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 [193]. 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 (ХС-ЛПВП), гипергликемия и повышенное артериальное давление (АД) [206]. Исследования, посвященные изучению МС, свидетельствуют о его высокой распространенности при ревматических заболеваниях (РЗ). Частота выявления МС у пациентов с РА выше, чем в контрольных группах и составляет 42-44%, при раннем РА – 30-31%. [41].

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 [9,177].

Одним из основных компонентов МС является АО, которое широко распространено у пациентов с РА [165]. Представление о типичном пациенте с РА, как о человеке с дефицитом массы тела в последнее время изменилось. По данным Норфолкского регистра [102], при раннем РА ожирение имели 25% пациентов. В других когортах доля пациентов с РА и избыточной массой тела и ожирением

достигает 63-68%, а недостаток веса встречается всего у 1-13% больных [203]. 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 [133]. При этом индекс массы тела (ИМТ) может не изменяться, или несколько отклоняться от нормы в любую сторону. Это состояние "ревматоидной кахексии" ассоциировано с МС [47,61]. 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 индекса массы тела (ИМТ) более  $28 \text{ кг/м}^2$  с высокой активностью РА, а также редким достижением ремиссии [18]. Данные когорты METEOR свидетельствуют о более высоких индексах активности, увеличенным уровнем скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и значении визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) [191] у пациентов с РА и ожирении при ранней и поздних стадиях болезни.

Жировая ткань рассматривается как высокоактивный эндокринный орган, который продуцирует большое число различных провоспалительных цитокинов и адипоцитокинов (АЦК) (адипонектин, лептин и др.), участвующих в патогенезе РА [54,17,71]. 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. [78]. 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 раз-



вития МС, что не отмечено при использовании других базисных противовоспалительных препаратов [187]. 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 [130]. 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- $\alpha$  [140]. Комбинированная терапия (МТ и ингибиторов ФНО- $\alpha$ ) в течение 2-х лет приема препаратов приводила к повышению уровня лептина и объема жировой ткани у пациентов с РА [118,62].

Всё это послужило основанием для проведения настоящего исследования и определило цель и задачи работы.

### **Цель исследования**

Уточнить взаимосвязь хронического воспаления с развитием метаболического синдрома и его компонентов у пациентов с ранним РА.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту метаболического синдрома (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 абдоминального ожирения, количественного состава тела, уровней адипоцитокинов с активностью раннего РА.

5. Определить метаболические эффекты монотерапии метотрексата (МТ) и комбинированной терапии (МТ в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами) 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 двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии определен количественный состав тела. При раннем РА наблюдается снижение «тощей» массы и взаимосвязь увеличения массы жировой ткани с активностью заболевания. Указанные изменения параметров количественного состава тела 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. Установлено, что влияние терапии на параметры количественного состава тела 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.

ей 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 объема талии 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 позволяет 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 количественного состава тела 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, проведенные в рамках научной темы №338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение (регистрационный номер ГР 01200907561 Г30514-2014-0003), внедрены в практику ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой».

## **Публикации**

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

## **Апробация диссертации**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определения и критерии метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер кардиоваскулярных факторов, имеющих общую патогенетическую основу. Каждый из этих факторов, как в отдельности, так и в совокупности с другими, оказывают значительное влияние на риск развития ССЗ и СД 2 типа.

МС (ранее известный как синдром X или синдром инсулинорезистентности) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии [4]. Изначально понятие «метаболический синдром» было предложено для выделения кластера лиц, имеющих повышенный риск развития ССЗ и СД 2 типа.

Наиболее частые клинические проявления МС - абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), гипергликемия и повышенное артериальное давление (АД) [206].

Распространенность МС в общей популяции колеблется от 17% до 43% [32, 58] и увеличивается с возрастом.

Около четверти взрослого населения мира имеет МС [150]. Частота МС отличается в популяциях и этнических группах. Так более высокая распространенность МС отмечена в Латинской Америке, на Ближнем Востоке и среди лиц с низким уровнем образования и социально-экономическим статусом [52, 36, 193].

При наличии МС риск развития ССО возрастает в 2 раза, СД 2 типа - в пять раз [136].

Систематический обзор и мета-анализ литературы, включающих 950 тысяч пациентов, показал, что наличие МС связано с двукратным повышенным риском

ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт) и смертностью, даже при исключении из него пациентов с СД2 типа [95].

В литературе описаны состояния, связанные с МС (ожирением), а именно жировое заболевание печени (стеатоз, фиброз и цирроз) [39], гепатоцеллюлярная и внутripеченочная холангиокарцинома, хроническое заболевание почек [152], синдром поликистозных яичников [106], затрудненное дыхание с нарушением сна, включая обструктивное апноэ во сне [40] и гиперурикемию и подагру [21].

В настоящее время существует как минимум семь альтернативных определений и критериев диагностики МС (WHO—World Health Organization (Всемирная Организация Здоровья); EGIR — European Group for the Study of Insulin Resistance (Европейская группа по изучению инсулинорезистентности); NCEP-ATP III - National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (Национальная программа по изучению холестерина у взрослых); AACE - American Association of Clinical Endocrinologists (Американская ассоциация клинических эндокринологов); IDF — International Diabetes Federation (Международная Федерация Диабета); Международного института метаболического синдрома, «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК», согласованное определение (Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement, JIS) IDF (Международной диабетической федерации), NHLBI (Национального института сердца, легких и крови), ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), IAS (Международного общества атеросклероза) и IASO (Международной ассоциации по изучению ожирения) 2009 года) [159, 111, 72, 21].

Все критерии диагностики метаболического синдрома предполагают наличие трех его компонентов (таблица 1). Фактически речь идет о различных вариантах сочетания ожирения, повышенного АД, повышения уровня ЛПНП, триглицеридов, снижения ЛПВП, нарушений углеводного обмена.

Критерии МС схожи в плане прогноза, но и имеют определенные различия (в количестве компонентов и критериев (числовых показателей) для определения абдоминального ожирения) [93, 74, 45, 68]. Все они включают наличие уровня артериального давления (АД), повышение уровня триглицеридов (ТГ), липопротеи-



дов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и уровня глюкозы натощак. По рекомендациям ВНОК 2009 г. основным признаком МС - абдоминальное ожирение (АО), далее учитываются дополнительные критерии: повышение АД, уровня ТГ, липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Согласно критериям Adult Treatment Panel III (АТР III), которые включают следующие показатели: гипергликемия натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, абдоминальное ожирение (объем талии  $>102$  см у мужчин,  $>88$  см у женщин), гипертриглицеридемия ( $ТГ \geq 1,7$  ммоль/л), низкий уровень ОХ-ЛПВП ( $<1,0$  ммоль/л у мужчин,  $<1,3$  ммоль у женщин), артериальную гипертензию  $\geq 130/85$  мм рт ст, сочетание трёх из них указывает на наличие МС. Основным недостатком определений ВОЗ и EGIR является трудность измерения ИР, что ограничивает их использование в клинической практике и при проведении эпидемиологических исследований. Критерии IDF были представлены в 2005 г. на I Международном конгрессе по преддиабету и МС в Берлине, который проводился Международной федерацией по СД, и на 75-м Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу в Праге. Принципиально новой позицией было утверждение АО как основного критерия диагностики МС с ужесточением нормативных параметров ОТ ( $<94$  см для мужчин,  $<80$  см для женщин) и глюкозы плазмы крови натощак ( $<5,6$  ммоль/л).

## Критерии диагностики МС

Критерии	WHO	NCEP-АТР III	IDF	EGIR	ААСЕ	АНА/ННLВI	АТР III	JS 2009
Количество критериев	Два или более:	Три или более:	Два или более	Два или более:	Ожирение или два и более:	Три или более:	Три или более:	Три или более:
Ожирение	ИМТ > 30 и/или ОТ/ОБ 0.9 (муж), ОТ/ОБ > 0.85 (жен)	ОТ ≥ 102 см (муж), ОТ ≥ 88 см (жен)	ОТ ≥ 94 см (муж), ОТ ≥ 80 см (жен)	ОТ ≥ 94 см (муж), ОТ ≥ 80 см (жен)	ОТ ≥ 102 см (муж), ОТ ≥ 88 см (жен)	ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	ОТ ≥ 102 см (муж), ОТ ≥ 88 см (жен)	Установленные критерии для населения и страны
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥ 140/90	≥ 130/85 или терапия	≥ 130/≥ 85 или терапия	≥ 140/90	≥ 130/85 или терапия	≥ 130/85 или установленный диагноз гипертонии	≥ 130/85 или терапия	≥ 130/85 или терапия
ЛПВП	≥ 35 мг/дл (0.9 ммоль/л) у муж. и ≥ 39 мг/дл (> 1.0 ммоль/л) у жен.	≥ 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у муж, ≥ 50 мг/дл (1.29 ммоль/л) у жен, или терапия	≥ 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у муж, ≥ 50 мг/дл (1.29 ммоль/л) у жен, или терапия	≥ 39 мг/дл (1.0 ммоль/л) или терапия	≥ 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у муж, > 50 мг/дл (1.29 ммоль/л) у жен, или терапия	≥ 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у муж, ≥ 50 мг/дл (1.29 ммоль/л) у жен	≥ 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у муж, ≥ 50 мг/дл (1.29 ммоль/л) у жен.	≥ 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) у муж, ≥ 50 мг/дл (1.29 ммоль/л) у жен., или терапия
Триглицериды	≥ 178 мг/дл (2.0 ммоль/л) на терапии	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или терапия	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или терапия	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л)	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или терапия	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или терапия	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л)	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или терапия
Глюкоза в плазме натощак или интолерантность глюкозы	≥ 110 мг/дл (6.1 ммоль/л), СД, НТГ, ИР	≥ 100 мг/дл (5.6 ммоль/л) или СД2 типа	≥ 100 мг/дл (5.6 ммоль/л) или СД2 типа	≥ 110 мг/дл (6.1 ммоль/л)	≥ 110 мг/дл (6.1 ммоль/л), или терапия	≥ 100 мг/дл (5.6 ммоль/л) или СД2 типа	≥ 110 мг/дл (6.1 ммоль/л)	≥ 100 мг/дл (5.6 ммоль/л) или СД2 типа

*Примечание.* ИМТ - индекс массы тела; JS - совместный консенсус; СД - сахарный диабет; EGIR - Европейская группа по изучению инсулинорезистентности; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; IDF - Международная Федерация Диабета; НТГ - нарушение толерантности к глюкозе; ИР - инсулинорезистентность; NCEP АТР III - Национальная программа по изучению холестерина у взрослых; ААСЕ - Американская ассоциация клинических эндокринологов; АНА/НН LBI - Американская ассоциация сердца / Национальный институт сердца, легких и крови; JS - совместное решение; СД2 типа - сахарный диабет 2 типа; ОТ - объем талии; WHO - Всемирная организация здоровья; ОТ/ОБ - отношение объем талии/объем бедер.

Какие-либо прогностические данные, касающиеся преимуществ различных критериев постановки диагноза МС, отсутствуют. Большое влияние на критерии его диагностики оказывают этнические особенности

В работе Ford и соавт., частота МС в США, согласно критериям АТР III составила 34,3% [69]. Tillin и соавт., используя те же критерии диагностики МС (с поправкой на возраст) выявили частоту МС среди европейцев - 18,4% у мужчин и 14,4% женщин, в Южной Азии – у 28,8% мужчин и у 31,8% женщин, и у 15,5% мужчин и у 23,4% женщин Афро-Карибского происхождения, в Тайване - 15,7% [186, 151].

Частота МС в Португалии (критерии NCEP-АТР III), составляет около 25%, но варьируется от 24% до 42%, если применяются другие критерии диагностики МС (168, 67, 29) .

В настоящее время также оспаривается мнение о том, что МС является полезной клинической концепцией, поскольку убедительно не доказано, что он что-то добавляет к прогностической силе своих отдельных факторов [5]. Однако наличие МС в ряде рекомендаций считается фактором, повышающим суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений, поэтому целесообразно определить его критерии для РФ. В настоящее время нет оснований рекомендовать выставлять «метаболический синдром» в качестве самостоятельного диагноза. В диагнозе целесообразно формулировать наличие тех компонентов, которые характеризуют конкретную нозологию — АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение. При этом ожирение по МКБ X является диагнозом хронического заболевания, для предупреждения осложнений которого необходимо лечить, прежде всего, само ожирение. Очевидно, что ожирение становится терапевтической, а не только эндокринной патологией.

## **1.2. Частота МС и его компонентов при РА**

Ключевым фактором в развитии МС считается инсулинорезистентность (ИР), а его компонентами – нарушение толерантности к глюкозе, СД, АГ, соче-

тающиеся с абдоминальным ожирением (АО) и атерогенной ДЛП (повышение уровней триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)).

Предполагается, что хроническое/аутоиммунное воспаление играет ведущую роль в формировании МС у больных РЗ, т.к. увеличение концентрации острофазовых белков, провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии ассоциируется с различными компонентами МС: ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, липидным обменом и АГ.

Исследования, посвященные изучению МС, свидетельствуют о его высокой распространенности не только в общей популяции, но и при ревматических заболеваниях.

Высокая частота ИР и МС зарегистрирована у пациентов с РА [49, 124], причем частота МС у больных РА варьировала от 14 до 56% [51]. Авторы предполагают, что колебания частоты МС связано с различиями в его определении (согласно критериям), различиями в этнической принадлежности исследуемых когорт, географической области, структуре исследования и численности населения. Однако, несмотря на то, что во многих исследованиях отмечалась более высокая распространенность МС среди больных РА по сравнению с общей численностью населения [164], в ряде работ наблюдалась более высокая распространенность МС в здоровом контроле [206].

В работе Toms T.E. и соавторов [187], в одной и той же когорте больных (n=400), МС диагностирован у 12,1% пациентов с РА по критериям EGIR, у 19,4% - по критериям ВОЗ, у 40,1% - по критериям АТР III и у 45,3% - по критериям IDF.

Chung и соавт. [41], определяли частоту МС по критериям ВОЗ и АТР III в группе из 154 пациентов с ранним (длительность РА не более 3 лет) и поздним (более 3 лет) РА и у 85 здоровых доноров. При использовании критериев ВОЗ наличие МС отмечено у 42% пациентов с поздней и у 31% пациентов с ранней

стадией РА, а также у 11% в контрольной группе. МС по критериям АТР III наблюдался у 42%, 30% и 22%, соответственно ( $p=0,03$ ).

В работах, посвященных сравнению частоты МС у пациентов с РА и в контрольной группе, показано, что частота выявления МС у пациентов с РА выше, чем в контроле и составляет 42-44% , (при раннем РА – 30-31%), коррелирует с острофазовыми показателями (СРБ и СОЭ), ассоциируется с кальцификацией коронарных артерий, таким образом, увеличивая риск развития атеросклероза (АС) у этих больных более чем в 2 раза [110]. Немногочисленные исследования свидетельствуют о сопоставимой с популяцией частотой МС при РА в соответствующих возрастных группах. Частота умеренной и высокой степени активности ( $DAS28 > 3,2$ ) у больных РА значительно превышает таковую при сопутствующем МС ( $OR=9,24$ ; 95% ДИ 1,49-57,2,  $p=0,01$ ) [48].

По данным da Cunha и др. [48], включающим 283 пациента с РА, частота МС по критериям АТР III составила 39%, в то время как в контрольной группе - 19% ( $p=0,001$ ). Авторы отметили увеличение частоты ОТ, повышение АД и уровня глюкозы натощак у пациентов с РА, по сравнению с контрольной группой. Активность заболевания ( $DAS28$ ) была выше у пациентов с РА и МС, по сравнению с больными без МС ( $3.59 \pm 1.27$  против  $3.14 \pm 1.53$ ;  $p = 0,01$ ).

В работе Dao и соавт. [51], частота МС оценивалась у 105 женщин с ранним РА (длительность болезни менее 3 лет) и у 105 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу. В данном исследовании были использованы различные критерии МС (IDF, NCEP 2004 и 2001, EGIR, WHO). Авторы отметили, что частота МС у женщин с ранним РА варьировала от 16,2% до 40,9% в соответствии с различной классификацией, и была выше, чем в контрольных группах (10,5% до 22,9%). Частота компонентов МС: АГ ( $p<0,001$ ), снижение уровня ОХС-ЛПВП ( $p<0,001$ ), АО ( $p= 0,019$ ) чаще наблюдались у пациентов с ранним РА, чем в контрольной группе.

Crowson и соавт. [46] показали, что у пациентов с РА ОТ и уровень АД были выше при РА ( $n=232$ ), не имеющих проявлений КВЗ, чем в контроле ( $n=1241$  здоровых лиц без ССЗ). В группе РА и МС (критерии NCEP) отмечалась корреля-

ционная взаимосвязь между индексом HAQ, числом припухших суставов и уровнем мочевой кислоты, но не с уровнем С-реактивного белка или проводимой терапией РА.

По данным Elkan и соавт. [61], при использовании критериев IDF, МС наблюдали у 20% женщин и 63% у мужчин с РА.

В работе Karvounaris и соавт. [110], частота МС при РА (критерии NCEP АТР III) составила 44% (n=200), что сравнимо с группой контроля, сопоставимой по возрасту и полу: 41% (n=400). МС чаще наблюдался у пациентов с умеренной и высокой активностью РА (DAS28>3,2) [62].

La Montagna и др.[122], также отметили схожую частоту МС у пациентов с РА (n=45) и в контрольной группе (n=48): 55,5% против 45,8% (критерии NCEP АТР III).

По данным Sahebari и соавт. [165], частота МС согласно критериям IDF и АТР III, была выше в контрольной группе (n=431), чем у больных РА (n=120) (34,2% против 30,8%; 53,8% против 45,2%).

Одним из ведущих компонентов МС является абдоминальное ожирение (АО). Так как во всех определениях МС основным критерием, без которого невозможно отнесение пациента к этой группе, считается ожирение (за исключением IDF, в котором к нему добавляется повышение АД), то становится очевидным, что фактически речь идет о вариантах сочетания повышенного АД, повышения уровня ЛПНП, триглицеридов, снижения ЛПВП, нарушений углеводного обмена (все они относятся к дополнительным критериям МС) на фоне центрального (абдоминального) ожирения. Практически это означает, что без ожирения нет МС. Как и ожирение, МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, развитием нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертонией, микроальбуминурией, повышением уровня фибриногена, высокочувствительного СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли, лептина и снижением уровня адипонектина [5].

Оценить АО в медицинских исследованиях и клинической практике возможно с помощью антропометрического показателя индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ) и их отношения (ОТ/ОБ). Согласно классификации ВОЗ, дефицит массы тела соответствует  $ИМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$ , нормальной массой тела считается ИМТ от 18,5 до 24,9  $\text{кг/м}^2$ , ИМТ от 25 до 29,9  $\text{кг/м}^2$  расценивается как избыточная масса тела, а  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$  – как ожирение [156]. Показатели ОТ, ОТ/ОБ включены в большинство классификационных критериев МС, в том числе АТР III, IDF, ВНОК.

Актуальность взаимосвязи ожирения и РА обусловлена тем, что изменилось представление о типичном больном РА, как о человеке с дефицитом массы тела. По данным Норфолкского регистра [102], среди больных с ранним артритом (поражение  $\geq 2$  суставов в течение  $\geq 4$  недель) ожирение имели 25% пациентов. В некоторых когортах РА доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением достигает 63-68%, в то время как недостаток веса встречается гораздо реже, всего у 1-13% больных [203, 133, 71]. Кроме этого, появилось понятие «ревматоидной кахексии» - состояния, при котором снижение веса обусловлено гипо- и атрофией мышечной массы на фоне стабильного или даже повышенного содержания жира [71]. При этом индекс массы тела (ИМТ) может не изменяться, или несколько отклоняться от нормы в любую сторону. Это состояние "ревматоидной кахексии" ассоциировано с МС [110,47]. Также жировая ткань продуцирует большое число различных провоспалительных цитокинов (интерлейкин -1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли–  $\alpha$ , лептин), участвующих в патогенезе РА [46, 169].

Предполагают, что «эпидемия ожирения» в последние годы повлияла на рост заболеваемости РА: риск развития у пациентов с ожирением увеличивается в 1,5-3,7 раза [181]. В работе С.S.Crowson и соавт. [47], обсуждается, что пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития РА, а именно ожирение характеризуется умеренным риском развития РА и связано с появлением более чем половины (52%) новых случаев РА. Symmons и соавт. [181] отметили, что вероятность развития РА повышается в 3,74 раза при ожирении. В то же время в работе Т. Bartfai и соавт. [27], зависимость частоты РА и ИМТ не выявлено

Что касается непосредственного влияния на течение РА, то по данным S.Аjeganova и соавт., ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> ассоциировался с более высокой активностью РА по DAS28 и редким достижением ремиссии, худшими оценками пациентами выраженности боли и состояния здоровья в целом по визуальной аналоговой шкале [18]. Авторы предложили у больных РА в отличие от общей популяции использовать для определения ожирения более жесткий критерий (ИМТ, значение которого было  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>).

В нескольких работах у больных РА при наличии избыточного веса и ожирения наблюдался неудовлетворительный уровень качества жизни и выраженное снижение функциональных способностей (по опроснику HAQ) [18, 47]. С другой стороны, продемонстрирован протективный эффект ожирения в отношении деструкции мелких суставов и рентгенологического прогрессирования РА [199,192, 117, 18].

У больных РА с избыточным весом и ожирением чаще встречаются такие сопутствующие заболевания как ИБС, АГ, СД, хронические заболевания легких и в 1,4 раза возрастает потребность в эндопротезировании крупных суставов [200, 202].

Большое значение в развитии кардиоваскулярной патологии при РЗ имеет один из компонентов МС - индекс массы тела (ИМТ) и наличие висцерального ожирения. Например, дефицит массы тела обусловлен активностью и тяжестью аутоиммунного процесса, повышенная масса тела связана с приемом антиревматических препаратов и прежде всего с применением ГК. В том и другом случае, ИМТ рассматривается как ФР кардиоваскулярных заболеваний. В недавно проведенном исследовании у больных РА при сопоставлении ИМТ с содержанием жира в организме, было показано, что границы избыточного веса имеют различные градации. Для пациентов с РА они составляют более 23 кг/м<sup>2</sup>, для лиц без РЗ – более 25 кг/м<sup>2</sup>. Эти данные имеют большое значение для профилактики и лечения ССО, так как целевые уровни ИМТ различны у пациентов с РЗ и без таковых.



По данным Karvounaris S.A. и соавт., у больных РА реже наблюдается абдоминальный тип ожирения и АГ, средний сывороточный уровень ХС ЛВП более низкий, а уровень общего ХС повышен [110].

A.Wesley и соавт. [199] утверждают, что существуют определенные половые различия: ожирение у женщин ассоциируется с возникновением негативного по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) РА, а у мужчин - является протективным фактором, предупреждая АЦЦП-позитивный РА.

В шведском проспективном исследовании BARFOT [18], включавшем 1391 пациента с ранним РА, в среднем 9,5 лет наблюдения, средний ИМТ увеличился с  $25,4 \text{ кг/м}^2$  до  $26 \text{ кг/м}^2$ , а доля пациентов с ожирением - с 12,9% до 15,8%. У больных с ИМТ  $\geq 28 \text{ кг/м}^2$  чаще встречались АГ, СД. Развитие ИМ, стенокардии, проведение операций по реваскуляризации миокарда позитивно коррелировало с ИМТ и ОТ. По данным проведенной работы авторы предложили для определения ожирения у больных РА использовать более жесткий критерий (ИМТ  $\geq 28 \text{ кг/м}^2$ ).

Данные международной базы METEOR свидетельствуют, что пациенты с РА и ожирением имеют более высокие индексы активности (DAS28), повышенный уровень СОЭ и значение ВАШ [191]. Интересно, что эти наблюдения характерны для ранней и поздней стадии РА.

Один из ключевых факторов в развитии МС - инсулинорезистентность, в формировании которой при РА ведущую роль играет аутоиммунное воспаление. У пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину наблюдается более высокая активность РА [180, 183, 53]. Инсулинорезистентность (ИР), выявляемая у 70% пациентов с РА, также ассоциируется с субклиническими проявлениями АС: формированием АТБ (ОР=15,85;  $p=0,006$ ) и увеличением толщины КИМ [53, 96, 122, 147]. Причем сочетание ИР с диастолическим давлением (ДАД) и использованием ГК рассматривают в качестве ранних предикторов развития субклинических проявлений АС у больных РА ( $p<0,001$ ). Возможно ревматоидное воспаление и ИР у больных РА взаимосвязаны и являются важными ФР развития субклинических проявлений атеросклероза.

У пациентов с ранним РА отмечались повышение уровня инсулина в плазме крови натощак и увеличение частоты инсулинорезистентности (ИР) [147]. Wasko и соавт. [197, 198] показали, что при РА частота развития ИР выше, а СД – примерно равна популяционной. Однако, по данным D.H. Solomon и соавт. [177], встречаемость СД в когорте пациентов с РА (n=48 718) и в группе сравнения без ревматических заболеваний (n=442 033) составила 8,6 и 5,8 случая на 1000 пациентов соответственно, при этом относительный риск развития СД при РА был повышен в 1,5 раза. По данным других исследований [129,176, 201], частота СД у пациентов с РА достигала 15–19%, что выше, чем в популяции среднего возраста (4–8%) [201]. С другой стороны, опрос 5302 граждан США старше 60 лет не выявил ассоциации между наличием РА и СД [176].

Артериальная гипертензия часто встречающийся компонент МС. Ее нередко называют «начальным звеном» МС. АГ является важнейшим модифицируемым ФР основных ССЗ не только в общей популяции [13], но и при РА [149]. В работе Т.В.Попковой [10, 12] артериальная гипертензия наблюдалась при РА у 54% больных и оказалась единственным из всех компонентов МС, который значительно отличался у пациентов РА и участников контрольной группы. Связь между воспалением и артериальной гипертензией подтверждена в популяционных исследованиях [8].

По данным С.Р.Chung и соавт.[44], АГ наблюдалась у 38,6% больных ранним РА. В работах L.Innala и соавт., у пациентов с впервые выявленным РА частота АГ возрастала с 24,5 % до 37,4% в течение пяти лет наблюдения [105]. Данный факт авторы объясняют терапией, применяемой при РА, включая ГК, некоторые БПВП (метотрексат, гидроксихлорохин), НПВП [148,149].

Показано, что высокая активность РА связана с повышением уровня артериального давления. С этой точки зрения особый интерес представляют результаты исследования BEST [116], в котором снижение активности при раннем РА сопровождалось снижением артериального давления. В то же время доказано, что при ревматических заболеваниях на контроль АД влияет множество других фак-

торов – физическая активность, ожирение, генетический полиморфизм и лекарственные препараты.

Наиболее часто встречающимся компонентом МС при РА является дислипотеинемия. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, роль нарушений липидного обмена в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА изучена недостаточно. Результаты ряда одномоментных исследований свидетельствуют об увеличении частоты ДЛП при РА по сравнению с общей популяцией [10, 141, 163, 30, 171, 11], а наличие гиперлипидемии статистически значимо повышало риск развития ИМ [16]. С другой стороны, результаты проспективных исследований указывают на наличие "липидного парадокса" при РА: при наличии высокой воспалительной активности «благоприятный» липидный профиль крови может быть ассоциирован с высоким риском кардиоваскулярных событий.

Проведенный мета-анализ факторов риска ССЗ при РА, включающий пациентов с РА и здоровых доноров, не выявил разницы в отношении гиперхолестеринемии между данными группами (ОШ 0,84, 95% ДИ: 0.67-1.04), в тоже время уровень ОХС-ЛПВП были ниже у больных РА [16]. Высокая активность и ранняя клиническая стадия РА были связаны с нормальным или низким уровнем ТГ, ОХС, пониженным уровнем ЛПВП, что создает неблагоприятный фон индекса атерогенности [9]. Данные об уровне ХС ЛПНП при РА неоднозначны. При трактовке результатов должны учитываться основные факторы, как длительность и клиническая стадия РА, проводимая терапия (глюкокортикостероиды, метотрексат), которые могут влиять на липидный профиль больных РА. Интересный факт, что уровни ОХС и ТГ до дебюта РА могут быть повышены, но под влиянием воспаления их уровень снижается [9]. В то же время, МС у лиц с РА имеет существенные особенности, так как РА в активной фазе сопровождается уменьшением содержания в крови как ХС ЛПВП, так и ХС ЛПНП, а медикаментозное снижение активности РА приводит к нормализации их содержания [127]. Низкий ХС ЛПВП и увеличение ТГ у женщин являются более значимыми предикторами ССО, чем уровень ОХС, ХС ЛНП [28].

### 1.3. Связь компонентов МС (АД, ДЛП, ИР) с ССО при РА

Одной из основных причин летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов [153, 139].

Метанализ 17 проспективных исследований (n=91916) свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к ее снижению [134]. Относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с РА выше, чем при сахарном диабете 2 типа и остеоартрозе [193].

Увеличение риска сердечно-сосудистых катастроф и летальности может наблюдаться до появления клинических признаков РА [90], в первые годы заболевания, особенно у пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) [87]. В тоже время по данным С.Р.Chung и соавт., риск ССО при раннем РА не повышен и нарастает по мере увеличения длительности заболевания [43].

Ключевая роль в развитии ССО при РА принадлежит хроническому воспалению. В то же время, в многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль традиционных факторов риска (ТФР). Наиболее частыми факторами риска у пациентов с РА являются дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), повышение индекса массы тела (ИМТ), гипергликемия. Все перечисленные нарушения являются компонентами метаболического синдрома (МС).

У 50% пациентов с ранним РА наблюдается сочетание двух и более традиционных ФР ССЗ [3]. Все компоненты МС являются независимыми факторами риска ССЗ, а сочетание нескольких компонентов существенно увеличивает развитие ССО.

У больных РА с наличием МС показана бóльшая распространённость атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [55, 84,120]. Доказано, что

МС сопровождается риском развития не только ИБС, но и наступления внезапной сердечной смерти [25].

При оценке частоты и риска развития сердечно-сосудистых катастроф у больных с метаболическими нарушениями было показано, что риск ИБС и ИМ в 3 раза выше у больных с МС, по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [8]. Риск ишемического инсульта у лиц с МС (23% популяции) в 2 раза выше (у мужчин - 1,9; у женщин - 1,52) по сравнению с контрольной группой.

У больных РА с наличием МС отмечена большая распространенность атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [6, 170, 195]. Эти данные позволяют предположить, что воспаление и ИР у больных РА взаимосвязаны и являются важными ФР развития АГ и атеросклеротического поражения сосудов.

#### **1.4. Количественный состав тела (метод ДРА) у больных ранним РА**

Уточнить распределение жировой ткани позволяют также инструментальные методы (компьютерная или магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, денситометрия). С помощью инструментальных методов было показано, что при РА происходит перераспределение жировой массы в организме [1]. Наблюдается преимущественное ее накопление в области туловища (абдоминальное ожирение), причем у женщин - в подкожно-жировой клетчатке, а у мужчин – в брюшной полости и забрюшинном пространстве.

Inaba и соавт.[104] обнаружили увеличение жира в области туловища, а не конечностей (абдоминальное ожирение), у 30 постменопаузальных пациенток с РА по сравнению с 30 здоровыми женщинами по данным рентгеновской денситометрии.

J.T.Giles и соавт. [77], используя томографические методы, показали, что у мужчин с РА наблюдается накопление висцерального, а у женщин – подкожного жира, причем при любом типе распределения существовала прямая корреляция между площадью жира и уровнем СРБ, а для висцерального ожирения - связь с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ), риском развития гипергли-

кемии, АГ, МС. Для аналогичного ИМТ у пациентов с РА и в контрольной группе, присутствие увеличенного содержания висцерального жира было связано с высокой вероятностью возникновения МС у людей с РА, чем в контрольной группе. Исследование включало 131 пациентов с РА и 121 здоровых доноров, сопоставимых по ИМТ и ОТ, абдоминальная висцеральная площадь жира была на 45 см<sup>2</sup> выше (что составляет разницу 51%) у мужчин с РА, чем у мужчин из контрольной группы ( $P = 0,005$ ), но не значительно отличалась в группе женщин с РА. В этом же исследовании установлена средняя подкожная площадь абдоминального жира, которая была на 119 см<sup>2</sup> выше у женщин с РА (что составляет разницу на 68%), чем у женщин контрольной группы ( $P < 0,001$ ), но не значительно отличалась в группе мужчин с РА. Авторы обнаружили, что увеличение площади висцерального жира ассоциировалось с повышенным уровнем глюкозы натощак, артериальной гипертонией, у больных РА и МС, по сравнению с контролем. В группе пациентов с РА серопозитивных по IgM РФ и высокой кумулятивной дозой преднизолона, площадь висцерального жира была выше средней.

Интересным представляется исследование авторов из Швеции (Регистр MERA) [33], включающем 132 пациента с ранним РА (длительность болезни  $\leq 12$  месяцев болезни) и сопоставимую по полу и возрасту, контрольную группу. В данной когорте оценивали общую, региональную мышечную (мышечная масса рук и ног) и общую жировую массы методом ДРА. Исходно объем мышечной массы был снижен у больных женского и мужского пола ( $p=0.007$ ;  $<0,001$ ). Женщины с РА имели больший объем жировой ткани, по сравнению с контролем ( $p=0,014$ ), у мужчин с РА данных различий получено не было. При проведении поправки на возраст и курение, отмечена связь длительности РА со снижением массы мышечной ткани у женщин ( $p=0,021$ ); повышенного объема жировой массы с длительностью РА, HAQ у мужчин ( $p=0,033$ ) и DAS28 у женщин ( $P=0.011$ ).

### 1.5. Роль адипоцитокинов (адипонектин, лептин) при РА

В настоящее время жировая ткань рассматривается как высокоактивный эндокринный орган, который продуцирует ряд биологически активных молекул, имеющих метаболические эффекты и участвующих в регуляции иммунного ответа. Адипоциты (клетки жировой ткани) экспрессируют множество гормональных факторов, также называемых адипоцитокинами или адипокинами, включая адипонектин, лептин, резистин, висфатин, ФНО-альфа, и др. Известно более 50 адипокинов, гетерогенных по структуре и выполняемым функциям [37,56, 70].

Уровень указанных гормонов у больных РЗ, как правило, повышен и коррелирует с острофазовыми показателями (СРБ). Значение адипоцитокинов в развитии воспаления и сердечно-сосудистой патологии у больных РЗ остается неясным. Например, лептин играет важную роль в формировании иммунитета (врожденного и приобретенного), а его недостаток приводит к нарушениям иммунного ответа, способствуя иммуносупрессии. Предполагают, что гиперпродукция лептина стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, повышая провоспалительную активность макрофагов.

Провоспалительным цитокинам принадлежит основная роль не только в патогенезе РА, но и в выработке АЦК - гормональных факторов, которые синтезируются жировой тканью, с паракринным, аутокринным и эндокринным механизмами действия, участвующих в метаболизме липидов, гомеостазе глюкозы, процессах воспаления, процессах свертывания, иммунитета, ангиогенеза и т.д. [185].

К наиболее изученным АЦК относятся адипонектин и лептин, которые во многом являются антагонистами друг друга. Так, адипонектин обладает антиатерогенными, а лептин – проатерогенными свойствами. При ожирении и СД 2 концентрация лептина нарастает, а уровень адипонектина снижается. В настоящее время отношение Л/А рассматривают как достоверный маркер ИР, который играет ключевую роль в развитии МС [66].

Адипонектин – белок, который продуцируется адипоцитами и составляет 0,01% от общего белка плазмы. В результате снижения секреции и активности ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также индукции ИЛ-10 и ИЛ-1 адипонектин

оказывает противовоспалительное действие. Адипонектин синтезируется почти исключительно в жировой ткани и имеет антиатеросклеротические свойства, увеличивает чувствительность тканей к инсулину [92,121]. В синовии и хондроцитах адипонектин индуцирует действие провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и металлопротеиназ [19,112].

Показано [37, 56, 160], что концентрации адипонектина в плазме снижены у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению с таковой в контрольной группе, соответствующей по ИМТ и возрасту. Аналогичные данные продемонстрированы в работе Salmenniemi U. и др. [167]. Авторы показали, что пациенты с острым коронарным синдромом имеют более низкие концентрации адипонектина в плазме крови, чем больные со стабильной ИБС. Уменьшение уровня адипонектина способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки.

В настоящее время имеются противоречивые данные о роли адипонектина при РА. По данным зарубежных авторов, уровень адипонектина в сыворотке при РА увеличен, по сравнению с пациентами, страдающих остеоартрозом (ОА) и здоровыми донорами [172]. Имеются данные о повышении концентрации данного адипокина у больных эрозивной стадией РА. В тоже время существуют сведения о том, что у больных РА уровень данного адипокина был ниже или схож со здоровыми донорами [85]. Уровень адипонектина в сыворотке был снижен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением [77,110]. По данным T.M.Ahonen и соавт. [17] высокий уровень адипонектина у больных РА за 6 лет наблюдения ассоциировался с исчезновением МС.

В работах Targojska-Stdpniak и соавт. [184], показано, что концентрация адипонектина зависит от длительности РА. По этим данным, концентрация адипонектина была значительно выше в группе больных с поздним РА (>10 лет), по сравнению с больными с длительностью заболевания менее двух лет. Похожие результаты получены в работе G.Fantuzzi. [64]. Кроме того, прослежена ассоциация концентрации адипонектина с активностью РА: пациенты с индексом активности DAS28  $\geq 3,2$  имели более высокую концентрацию адипонектина, чем пациенты с DAS28 < 3,2 [60]. Ebina и соавт. [59], сравнивая уровень адипонектина в сыворотке больных РА (с высокой и умеренной степенью активности) и группой



контроля, отметил корреляцию данного адипокина с тяжестью заболевания. При этом ассоциации между адипонектином, воспалительными маркерами (СРБ) и активностью РА выявлено не было.

Напротив, в работах Gonzales-Gay М.А. и соавт.[81] и Targonska-Stepniak В.[184], выявлена связь между адипонектином, СРБ, некоторыми компонентами МС (ИМТ, ИА, уровнями ХС, ХС ЛВП, глюкозы). Авторы отметили, что наличие выраженного воспаления, свойственное РА, ассоциируется со снижением концентрации адипонектина. Низкий уровень, которого может рассматриваться, как кластер МС.

Вторым, наиболее изученным адипокином, является лептин. Данный адипоцитокин играет важную роль в регуляции веса, действует в качестве модулятора активности Т-клеток, участвует в некоторых аутоиммунных воспалительных заболеваниях, таких как диабет 1 типа, индуцирует выработку ИЛ-8 в клетках хряща и синовиальной оболочки, что приводит к миграции в воспаленный сустав нейтрофилов, Т-клеток, базофилов, макрофагов и хроническому воспалению суставов [80, 166]. D. Xibille-Friedmann и соавт. [204] обнаружили взаимосвязь между уровнем лептина и DAS28, а также ИЛ-17. В то же время, по данным Н.А. Anders и соавт. [23], корреляции высокого содержания лептина с активностью РА не выявлено.

Лептин подавляет аппетит и регулирует массу тела, но при ожирении его концентрация имеет высокое значение, так как появляется резистентность к нему [131]. Генетический дефицит гена, кодирующего лептин или его рецепторов, связан с развитием ожирения и сахарного диабета.

Гиперлептинемия ассоциирована с возникновением инфаркта миокарда и инсульта, независимо от учета ТФР ССЗ [94]. Отмечена роль лептина в патогенезе возникновения атероматозных бляшек, благодаря его ассоциации с СРБ и растворимым рецептором ИЛ-6. Отмечено, что лептин увеличивает секрецию ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), играющего важную роль в развитии и прогрессирование атеросклероза [79].

Лептин активирует множество иммунных клеток, в том числе регуляторных Т-клеток, которые являются мощными ингибиторами аутоиммунных процессов.

Способность лептина индуцировать регуляторные Т-клетки и гипореактивность рецепторов Т-клеток вызывает большой интерес, так как при РА отмечены определенные изменения этого типа клеток [80].

Немногочисленные исследования [146] отметили прямую связь между отношением уровня лептина в синовии/и в сыворотке с длительностью болезни и числом эрозий у больных РА, хотя существуют и противоречивые данные. Так в ряде исследований было показано, что уровень лептина в сыворотке пациентов с РА был выше или не отличался от здоровых лиц [31,103].

Salazar-Paramo и соавт.[116], получили обратные результаты. Авторы сообщили, что средний уровень лептина был в два раза выше у пациентов с РА, чем у доноров, и корреляционной связи между уровнем данного адипокина с уровнем СОЭ, ЧБС, ЧПС, продолжительностью утренней скованности отмечено не было.

В ряде работ прослежена прямая зависимость уровня лептина в сыворотке больных РА с DAS28,СОЭ и числом болезненных суставов, что подтверждает связь данного адипокина с активностью РА и риском деструкции суставов [125].

При сравнении уровня лептина у больных с высокой активностью РА и пациентами в ремиссии, достоверных различий получено не было. Более высокий уровень лептина наблюдался у больных с высокой активностью РА и неэрозивным артритом, по сравнению с пациентами с умеренной/низкой активностью РА и эрозивным поражением суставов [99].

В ряде работ показано, что инсулинорезистентность, уровень АД и липидный профиль у пациентов с высокой активностью РА, не имели связи с концентрацией лептина [23].

Ряд исследований свидетельствуют об увеличении концентрации адипонектина и лептина в сыворотке крови и синовиальной жидкости у больных РА [162]. Напротив, в работе P.H.Dessein [54] уровни АЦК при ревматическом заболевании оказались ниже или сопоставимы с таковыми у здоровых доноров.

## **1.6. Влияние терапии (метотрексат, ингибиторы ФНО- $\alpha$ ) на компоненты МС при РА (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, липидный уровень)**

Препараты, используемые для лечения РЗ, могут оказывать потенциально негативное влияние на формирование отдельных компонентов МС (увеличение АД, гипергликемию, ожирение). В то же время имеются данные о том, что прием ГК, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) приводит к коррекции ДЛП, снижению резистентности к инсулину и подавлению синтеза провоспалительных и проатерогенных медиаторов.

Данные литературы о влиянии терапии на компоненты МС при РА немногочисленны и противоречивы.

### **1.6.1. Абдоминальное ожирение (адипоцитокينات)**

В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии противоревматической терапии (метотрексат, ингибиторы ФНО- $\alpha$ ) на АО и уровень АЦК у больных РА.

В работе R. Klaasen и соавт. [115] у больных РА при высоком ИМТ, применение инфликсимаба (3 мг/кг на инфузию), было менее эффективным. За 16 недель терапии ингибитором ФНО- $\alpha$  выявлена отрицательная корреляция ИМТ с абсолютным снижением DAS28. Аналогичные результаты получены в другом исследовании [92, 65].

В работе Oguz и др., исходный уровень ИМТ был равен 23,6, и спустя 36 недель терапии инфликсимабом ИМТ незначительно увеличился до 23,7 ( $p=0,6$ ) [145].

В перспективном исследовании пациентов с РА ( $n=14$ ), получавших терапию инфликсимабом в течении 24 недель, ИМТ оставался на прежнем уровне [173].

У 18 пациентов с РА, получающих терапию препаратом этанерцепт в течение 24 недель, изменений в ИМТ обнаружено не было [175].

В рандомизированном контролируемом испытании, проведенном Марсога и др., у пациентов, получающих этанерцепт (n=12), и в контрольной группе, использующих метотрексат (n=14), в течение 24 недель не обнаруживалось значительных изменений в ИМТ. Однако, последующий анализ пациентов, которые набрали более 3% от исходной массы тела, показал, что к концу исследования они обрели значительно больший объем жировой массы, нежели группа пациентов, получающих метотрексат. Авторы также отмечают значительное увеличение мышечной массы верхних конечностей к 12 неделе, при отсутствии значительных изменений мышечной массы ног или общей мышечной массы к 24 неделе терапии [130].

В нескольких исследованиях [97, 85, 158, 154, 83] показано, что после введения ингибиторов ФНО- $\alpha$  (инфликсимаба, адалимумаба) уровни адипонектина, лептина в плазме не изменялись, в то время как концентрация резистина нарастала сразу после инфузии инфликсимаба [85].

Однако в небольших группах пациентов [62] через год после начала лечения инфликсимабом и через 2 года комбинированной терапии БПВП отмечалось увеличение в плазме адипонектина и лептина.

Laurberg и соавт. [123], сравнили уровень адипонектина в сыворотке крови у больных ранним РА, не получающих базисную противовоспалительную терапию, с группой, включающей больных поздним РА, ОА и контролем. Концентрация адипонектина была значительно выше в группе контроле, чем при РА. Кроме того, у пациентов с длительным течением РА, принимающих МТХ, отмечено 13% увеличение уровня адипонектина. В исследовании Nagashima и соавт. [140] различий по уровню адипонектина в группе больных РА и контролем выявлено не было, в тоже время у женщин с РА на фоне приема ингибиторов ФНО- $\alpha$ , выявлено увеличение данного адипокина.

Рора и соавт.[158], не отметили изменений сывороточного уровня лептина после двух недель терапии ингибиторами ФНО-альфа, и корреляционной связи с

показателями воспаления. Рядом авторов показано, ингибиторы ФНО-  $\alpha$  не влияют на уровень лептина в сыворотке. Авторы Engvall и соавт.[62], предположили, что терапия инфликсимабом способна индуцировать увеличение массы жировой ткани и вызывать гиперлептинемию. Хотя достоверных различий до и после терапии в отношении уровня лептина получено не было. В литературе имеются наблюдения, что у пациентов с РА, получавших терапию ингибиторами ФНО-альфа отмечена корреляция между уровнем лептина и VCAM-1 [62], что может способствовать уменьшению дисфункции эндотелия.

### 1.6.2. Инсулинорезистентность

В исследованиях, оценивающих влияние инфликсимаба на показатели ИР, обнаружено уменьшение резистентности и увеличение чувствительности к глюкозе по методу QUICK1. Gonzalez-Gay MA и соавт., показали, что у пациентов с РА, после введения инфликсимаба уровень инсулина в сыворотке крови значительно снижается, с улучшением чувствительности к инсулину, выраженное в повышении индекса QUICK1 с 0,331 до 0,344 ( $p=0,004$ ), и уменьшение индекса НОМА на 21% ( $p=0,009$ ) [82].

Анализ 19 пациентов с РА, получающих лечение инфликсимабом, показал улучшение показателей ИР к 6 неделе терапии, выраженное в снижении уровня инсулина в плазме и индексе НОМА (на 30% к 6 неделе терапии, на 57% к 14 неделе) [205].

В исследовании Seriole и соавт., при проведении 24-недельного проспективного исследования у пациентов с РА, получающих инфликсимаб ( $n=18$ ), было отмечено значительное уменьшение индекса НОМА на 20% (1,733-1,445,  $p<0.01$ ) и увеличение индекса QUICK1 (0,361-0,378,  $p<0,01$ ) [174].

Oguz и др., при оценке 7 пациентов с РА после 36 недель терапии инфликсимабом, обнаружили к концу исследования значительное улучшение инсулиновой чувствительности с уменьшением уровня инсулина натощак (19,4-8,9  $\mu\text{U}/\text{мл}$ ,  $p<0,05$ ) и индекса НОМА (2,4-1,1,  $p<0,05$ ) [145].

В тоже время, в 1-летнем перспективном исследовании, Kiortsis и др., не обнаружили значительных изменений в НОМА и QUICK1 ( $n=28$ ). Однако у пациентов с выраженной ИР ( $p<0,01$ ) было показано уменьшение НОМА и увеличение QUICK1 индексов [114].

О влиянии этанерцепта на ИР при РА существуют немногочисленные данные. В 24-недельном перспективном исследовании проведенном Seriola и др., на 38 пациентах, проходившими курс лечения ингибиторами-ФНО-альфа, сообщается об уменьшении инсулинорезистентности (НОМА: 1,733 против 1,445,  $p<0,01$ ), а также увеличение чувствительности к инсулину (QUICK1: 0,361 против 0,3781,  $p<0,01$ ) после 24 недель приема этанерцепта или инфликсимаба. В контрольной группе различий обнаружено не было, как и различий между анти-ФНО- $\alpha$  агентами [174].

Исследование, проводившееся на группе пациентов с РА и в контроле, с одинаковым количеством людей ( $n=9$ ), получавших адалимумаб, не обнаружило изменений в чувствительности к инсулину после 8 недель терапии. Однако авторы Boulton и Bourne [34], сообщают о пациенте с РА и СД 2, у которого развилась гипогликемия в течение 12 часов после начала терапии.

### **1.6.3. Липидный профиль**

В нескольких исследованиях, изучающих липидный состав крови у пациентов с РА, получающих инфликсимаб, обнаружены краткосрочные антиатерогенные и долгосрочные проатерогенные эффекты. Исследование ( $n=69$ ), проведенное Vis и др. [194], через 6 недель терапии выявило увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и общего холестерина (ОХС).

В 30-недельном перспективном исследовании авторов Allanore и др., обнаружено значительное увеличение уровня ХС ЛВП (на 30%,  $p<0,001$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (на 24%,  $p<0,001$ ), и общего холестерина (на 25%,  $p<0,001$ ) при отсутствии значительных изменений со стороны концентрации триглицеридов [22].

Однако, в 48-недельном перспективном исследовании, проведенном Peters и др. на 80 пациентах, получающих инфликсимаб, показано улучшение индекса атерогенности (ИА) (снижение его на 6,4%,  $p < 0,01$ ) при увеличении концентрации общего холестерина ( $p < 0,01$ ) и увеличении уровня ХС ЛВП на 10,3% ( $p < 0,01$ ). К 48 неделе уровень ХС и ХС ЛВП имели прежние значения, что и вначале исследования. [155].

В работе Рора и др., у пациентов с РА ( $n=55$ ) был выявлен краткосрочный благоприятный антиатерогенный эффект. За год липидный состав крови изменился до проатерогенного с увеличением уровня ХС ЛНП, триглицеридов и общего холестерина. [157].

Похожие результаты получены в исследовании Dahlqvist и др. [50]. Авторы выявили увеличение уровня ХС ЛВП и ХС ЛНП после 3 месяцев терапии инфликсимабом, с последующим прогрессирующим снижением ниже базового уровня в течение 1 года, по сравнению с пациентами ранним РА, принимавшими противоревматические препараты ( $n=70$ ). Уровень триглицеридов значительно увеличился за первый год и оставался стабильным до 2-х лет. Изменения были равны для обоих полов, а так же для пациентов принимавших и не принимавших ГКС (преднизолон). У пациентов одновременно проходивших курс лечения метотрексатом ( $n=41$ ) со временем возникло значительное уменьшение уровня ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Через 1 год терапии инфликсимабом уровень ЛПВП значительно уменьшился, при этом значения ЛПНП, ТГ и ОХ по сравнению с базовыми значениями существенно не отличалась [113].

Несколько исследований изучали влияние этанерцепта на липидный состав. В исследовании Soubrier и др. [178], у 29 пациентов с РА не обнаружилось изменений в липидном составе крови в течение 14 недель. В более длительном исследовании 18 пациентов, проведенном Seriola и др., обнаружилось, что у пациентов принимавших этанерцепт в течение 24 недель увеличился уровень ХС ЛВП и ОХ, при этом уровень ТГ остался неизменным.

Исследования липидного состава противоречивы. Рора и др. [157], оценивали 33 пациентов с РА, принимавших адалимумаб и 13 пациентов, принимавших

плацебо в течение 2 недель, и обнаружили у группы принимавшей адалимумаб, 6% увеличение уровня ОХС ( $p=0,001$ ), значительное увеличение уровня ЛПВП ( $0,86-0,98$  ммоль/л,  $p<0,01$ ) при отсутствии значительных изменений в уровне ОХС ЛПНП и ТГ. К тому же, в группе получающих терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$  улучшилось значение ИА. Тем не менее, более длительное исследование, совершенное Soubrier и др., на 12 пациентах с активным ревматоидным артритом, принимавшими адалимумаб в течение 14 недель, не выявило изменений в липидном составе. У четырех пациентов с активным РА, Seriola и др., наблюдали значительное увеличение уровня ЛПВП и ОХС, при отсутствии изменений в ИА и ТГ на протяжении 24 недель терапии [174].

Таким образом, большинство данных, касающихся выявления частоты МС и его компонентов у пациентов с РА, малочисленны и требуют дальнейшего изучения. Результаты исследований, посвященных МС у больных РА носят противоречивый характер, а вклад воспаления в развитие этого синдрома малоизучен. Роль адипонектина и лептина в развитии МС, ССО при РЗ остается нерешенной, что является предметом дальнейших исследований. Возможно, нормализация концентрации адипоцитокинов может способствовать снижению СС заболеваемости и смертности от ССО, обусловленных атеросклерозом, уменьшению распространенности МС и инсулинорезистентности при РА.

Дальнейшее уточнение взаимосвязей субклинического воспаления, МС и его компонентов позволит определить их значение в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов и разработать новые подходы к профилактике и лечению ССО у больных РЗ.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Данная работа является фрагментом научной темы №338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение (регистрационный номер ГР 01200907561). Основу клинического материала составило 74 пациента (54 женщины и 20 мужчин) с ранним РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИР имени В.А.Насоновой» в период с января 2012 г. по апрель 2013 г.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А.Насоновой».

Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА (критерии ACR/EULAR 2010г.), длительность заболевания менее 1 года, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), умеренная и высокая воспалительная активность заболевания, 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 (ОТ) и бедер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ)) данных, показателей суставного статуса, индексов активности, биохимическое и иммунологическое исследование крови, определение уровня АЦК, обследование сердечно-сосудистой системы, количественного состава тела методом ДРА.

После обследования всем пациентам назначена монотерапия метотрексатом (МТ) подкожно 10 мг в неделю с постепенной эскалацией дозы до 20-25 мг в неделю (в зависимости от переносимости). Через 3 месяца от начала лечения оценивали эффективность терапии: в случае достижения ремиссии ( $SDAI < 3,3$ ) 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 генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (ингибиторы ФНО-альфа (адалимумаб в дозе 40 мг/2 нед. подкожно; цертолизумаб пэгол 200-400 мг/мес.). В отдельных случаях по особым показаниям был назначен абатацепт в дозе 750-1000 мг 1 раз в мес., тоцилизумаб 8мг/кг 1 раз в месяц.

Из первично обследованных больных ранним РА с умеренной и высокой активностью заболевания (индекс активности  $DAS28 > 3,2$ ), к 24-й неделе терапии сформированы две группы: 1-я группа, состоящая из 34 пациентов; принимавших метотрексат от 10-25 мг/неделю подкожно (средняя доза 11,5 мг/нед.); 2-я группа (комбинированная терапия МТ и ГИБП) – из 40 пациентов, которым при недостаточной эффективности МТ назначены ГИБП – ингибиторы ФНО-альфа (адалимумаб (n=24), цертолизумаб пэгол (n=9)), абатацепт (n=6), тоцилизумаб (n=1). Через 24 нед. терапии проводили комплекс обследования, аналогичный первичному.

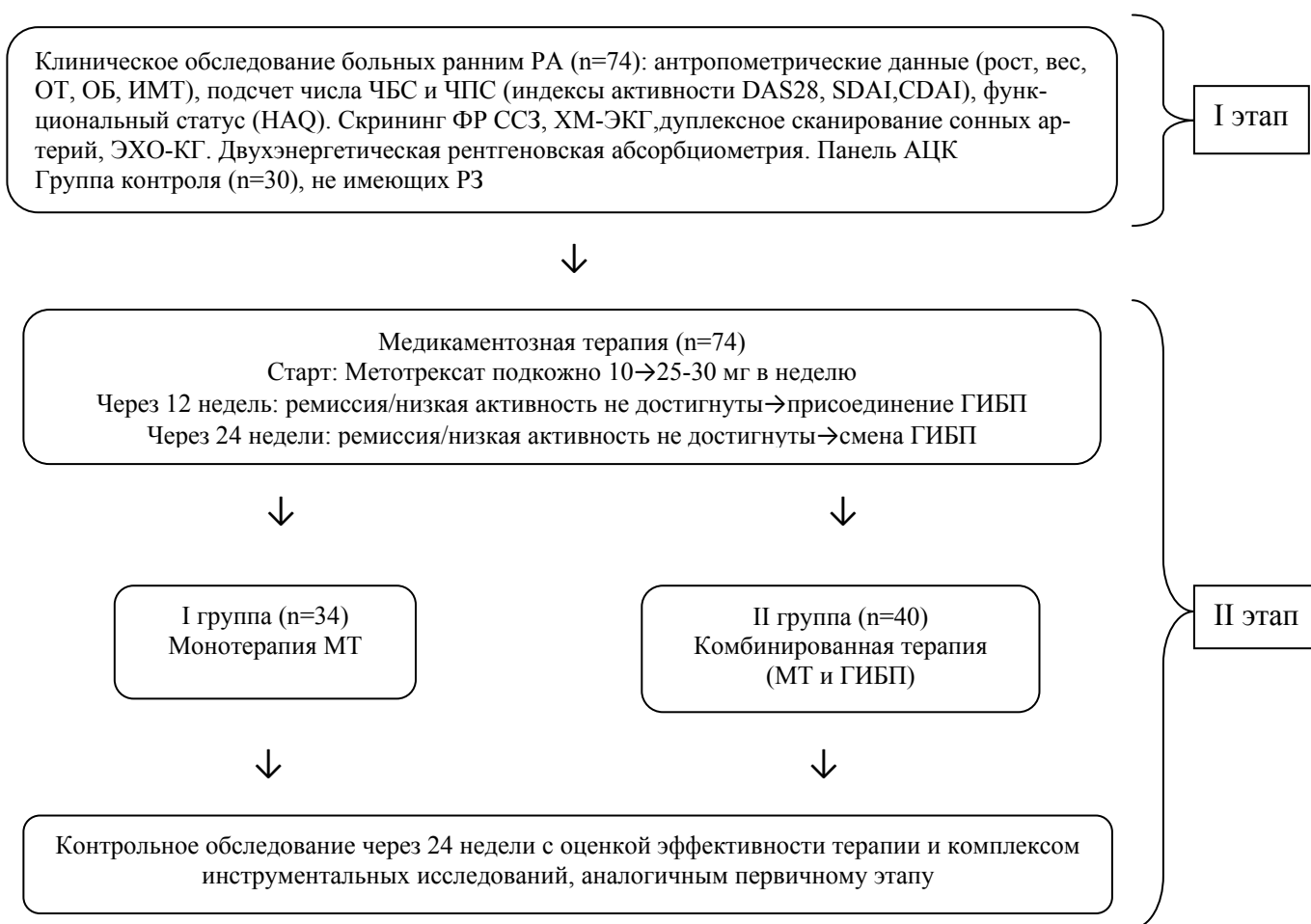


Рис. 1. Схема протокола исследования

Клиническая характеристика пациентов с ранним РА до назначения противоревматической терапии (I этап исследования) приведена в таблице 2.

Таблица 2

### 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, <i>n</i> (%)	50 (68)
АЦЦП-позитивность, <i>n</i> (%)	59 (80)
СОЭ, мм/ч	22,4 (12,7–47,2)
СРБ, мг/мл	24,4[8,4;47,9]
Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%):	
- I	15(20)
- II	54 (73)
- III	5(7)
- IV	0
Функциональный класс, <i>n</i> (%):	
- I	13 (18)
- II	58 (78)
- III	3(4)
- IV	0
Терапия на момент включения:	
- нестероидные противовоспалительные препараты, <i>n</i> (%)	46 (63)
- антигипертензивная терапия, <i>n</i> (%)	43(58)

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

Среди включенных в исследование пациентов 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/час, СРБ>20 мг/л) активность заболевания. У 15 (20%) пациентов артрит был неэрозивным, у остальных - выявлялись деструктивные изменения в мелких суставах кистей или стоп различной степени выраженности. 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 (II этап исследования) представлена в таблице 3.

**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)*
Показатель	МТ (n=34)	МТ и ГИБП (n=40)
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 процентиля); \* различия между группами достоверны с  $p < 0,05$ .

Пациенты в двух группах различались по возрасту и клинико-лабораторной активности РА. В группе комбинированной терапии пациенты были старше по возрасту, имели более высокую степень активности РА (по DAS28, SDAI, CDAI),

увеличенные уровни СОЭ, СРБ, титры IgM РФ, наличие системных проявлений (ревматоидные узелки).

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования**

Оценку суставного статуса проводили с помощью модифицированных методик подсчета числа болезненных и числа припухших суставов. По визуальной шкале боли (ВАШ) определяли интенсивность артралгий, общее состояние здоровья и общую оценку активности заболевания, по мнению пациента и врача. Для количественной оценки активности РА использовались: модифицированный индекс DAS28 (Smolen J. и соавт., 2003), клинический (CDAI) (Rintelen B. и соавт., 2009) и упрощенный (SDAI) индексы активности (Smolen J. и соавт., 2003). 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 (КВР) определяли согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2011). По современной классификации выделяют четыре степени КВР: очень высокий риск развития ССО (пациенты с ИБС, субклиническим кальцинозом коронарных артерий, субклиническим атеросклерозом внечерепных отделов БЦА, СД II типа с поражением органов-мишеней, ХСН), высокий кардиоваскулярный риск (пациенты с АГ с поражением органов-мишеней), умеренный риск ( $1\% < \text{SCORE} < 5\%$ ) и низкий риск ( $\text{SCORE} < 1\%$ ).

У пациентов с ранним РА и в группе контроля определяли наличие МС, используя критерии Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP/АТР III 2004) и Международной диабетической федерации (IDF 2005). Критерии NCEP/АТР III включают: гипергликемию натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, АО

(ОТ  $\geq 102$  см у мужчин,  $\geq 88$  см у женщин), гипертриглицеридемию (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 трёх из них указывает на наличие МС. Критерии IDF включают: АО (ОТ  $\geq 94$  см (муж.),  $\geq 80$  см (жен.)), уровень АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст., ХС ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л (муж.),  $< 1,3$  ммоль/л (жен.), 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.

Наличие проявлений сердечно-сосудистой патологии оценивали по данным ЭКГ, ЭХО-КГ, дуплексного сканирования (УЗДГ) сонных артерий, пробы с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест), проводили в лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИР им. В.А.Насоновой» (руководитель – к.м.н. А.В. Волков).

ХМ-ЭКГ проводилось с использованием 3-х канального монитора («Астрокард», ЗАО «Медитек», Россия). Мониторирование ЭКГ начинали в утренний период до 12 часов. К рассмотрению не принимали записи, в которых количество артефактов превышало 5% от общего числа детектированных сигналов, а также записи продолжительностью менее 20 часов.

ЭХО-КГ выполняли в стандартных в М-, В- и Допплер-режимах с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), выделением типов ремоделирования ЛЖ и изучением диастолической функции ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при значениях ИММЛЖ  $> 110$  г/м<sup>2</sup>. Диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДФ ЛЖ) оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН. Атеросклеротическое поражение сосудов выявляли с помощью УЗДГ экстракраниального отдела сонных артерий в режиме реального времени, использовали линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, УЗ-аппарат Voluson 730 Expert, Австрия. Определяли ТИМ сонных артерий (мм) в трех точках: 1-я точка – общая сонная артерия – 10 мм до луковицы; 2-я точка – 5-10 мм краниальнее от начала луковицы; 3-я точка – внутренняя сонная артерия – 10 мм после разветвления с двух сторон. Среднее значение ТИМ рассчитывали по 3-м точкам (слева и справа). Атеросклероти-

ческое поражение сосудов оценивали по значению ТИМ в виде утолщения интима-медиа (от 0,9 до 1,2 мм) и обнаружению атеросклеротических бляшек (локальное увеличение ТИМ  $\geq 1,2$  мм).

Количественный состав тела (КСТ) с расчетом массы жировой ткани и «тощей» массы определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с помощью аппарата HOLOGIC (США). При исследовании КСТ определяли жировую массу и массу тканей, лишенную жира, которая состоит из общей клеточной массы (ОКМ), экстрацеллюлярной жидкости твердых внеклеточных компонентов (коллаген, костные минералы). Совокупность ОКМ, экстрацеллюлярной жидкости твердых внеклеточных компонентов объединена в «тощую» массу (ТМ). ОКМ 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» (заведующая лабораторией – к.б.н. Л.Н. Кашникова).

Липидный спектр крови: уровень общего холестерина (ОХС) оценивали ферментативным фотометрическим тестом «Chod-PAP, концентрацию триглицеридов (ТГ) – ферментативным колориметрическим методом (GPO-PAP) с глицерол-3-фосфатоксидазой (коэффициент вариации не более 5%). Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) измеряли ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Boyer» (Германия) с использованием реактивов «DiaSys» (Германия). Показатели холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) были определены расчетным методом с использованием формулы Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 400 мг/дл ( $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,19)$  в ммоль/л). Для определения соотношения между собой атерогенных и антиатерогенных липопротеидов, рассчитывали ИА:  $(\text{ХС} - \text{ХС ЛВП})/\text{ХС ЛВП}$  (при уровне  $> 4$  свидетельствует об атерогенности спектра липопротеидов).

Иммунологическое исследование крови проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им.



В.А.Насоновой » (зав. лабораторией – д.м.н. Александрова Е.Н.). Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунофелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN 100 фирмы «BEHRING», Германия. Концентрацию АЦЩП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы «Axis – Shield Diagnostic Limited» (Великобритания).

Концентрацию адипонектина определяли иммуноферментным анализом ELISA (Human Adiponectin, Bio Vendor, 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 (ИР).

### **2.2.2. Методы статистического анализа**

Статистическая обработка результатов проводилась 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 проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Отношение шансов оценивалось с помощью логистического регрессионного анализа по методу Квази-Ньютона и Хука-Дживса.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Частота метаболического синдрома и его компонентов при раннем РА

Частота метаболического синдрома при использовании классификационных критериев IDF и NCEP/АТРИИ у пациентов с ранним РА была выше, чем в контрольной группе: 44 против 23% и 35 против 10% соответственно (таблица 4).

Таблица 4

#### Частота МС и его компонентов у пациентов с РА и в группе контроля

Показатели	Ранний РА (n=74)	Контроль (n=30)	Отношение шансов (95%ДИ)
<b>Частота МС (IDF 2005), n (%)</b>	<b>33 (44)*</b>	<b>7(23)</b>	<b>2,6(1,0-6,9)</b>
АО (ОТ $\geq$ 94 см (муж.), $\geq$ 80 см (жен.)), n (%)	52(70)	21(70)	1,0 (0,4-2,5)
АД $\geq$ 130/85 мм рт ст., n (%)	45(61)	12(40)	2,3(0,9-5,5)
ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л, n (%)	17(23)	4(13)	1,9(0,6-6,3)
<b>ХС ЛПВП &lt;1,0 ммоль/л (муж.), &lt;1,3 ммоль/л (жен.), n (%)</b>	<b>25(34)*</b>	<b>3(10)</b>	<b>4,6(1,3-16,6)</b>
<b>Глюкоза <math>\geq</math>5,6 ммоль/л, СД, n (%)</b>	<b>30(40)*</b>	<b>5(17)</b>	<b>3,4(1,2-9,9)</b>
<b>Частота МС (NCEP/АТРИИ 2004), n(%)</b>	<b>26(35)*</b>	<b>3(10)</b>	<b>4,8(1,3-17,6)</b>
АО (ОТ $\geq$ 102 см (муж.), $\geq$ 88 см (жен.)), n (%)	40(54)	10(33)	2,4(0,9-5,7)
АД $\geq$ 130/85 мм рт ст., n (%)	45(61)	12(40)	2,3(0,9-5,5)
ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л, n (%)	17(23)	4(13)	1,9(0,6-6,3)
<b>ХС ЛПВП &lt;1,0 ммоль/л (муж.), &lt;1,3 ммоль/л (жен.), n (%)</b>	<b>25(34)*</b>	<b>3(10)</b>	<b>4,6(1,3-16,6)</b>
Глюкоза $\geq$ 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 ( $p=0,01$ ;  $p=0,03$ , соответственно); при использовании критериев NCEP/АТРИИ – в частоте низких значений ХС ЛПВП ( $p=0,01$ ). Различий по встречаемости других компонентов по критериям IDF и NCEP/АТРИИ не наблюдалось.

Таким образом, у больных ранним РА, с длительностью заболевания 7,0[4,0;8,0] месяцев, до назначения базисной противовоспалительной терапии, наблюдается высокая частота МС – 44 % (критерии IDF, 2005) и 35% (критерии NCEP/АТРИИ, 2004), по сравнению с таковой в контрольной группе 23% (ОР – 2,6) и 10% (ОР – 4,8), соответственно ( $p<0,05$ ). При сравнении частоты компонентов МС у больных РА с группой контроля отмечались различия по критериям IDF, 2005 в отношении частоты гипергликемии и частоты снижения ХС ЛПВП; по критериям NCEP/АТРИИ, 2004 - частоты снижения ХС ЛПВП.

### **3.1.1. Взаимосвязь МС с клиническими и лабораторными проявлениями РА**

В зависимости от наличия или отсутствия МС при использовании двух классификационных критериев МС, пациенты с РА разделены на 2 группы: 1-я группа включала пациентов с РА и МС; 2-я - пациенты без МС. Клиническая и лабораторная характеристика больных РА в зависимости от наличия или отсутствия МС при использовании двух видов классификационных критериев МС представлена в таблицах 5 и 6.

**Клиническая характеристика пациентов с РА в зависимости от  
наличия МС (по критериям NCEP/АТРИИ и IDF)**

Показатели	NCEP/АТРИИ 2004		IDF 2005	
	Группа 1 МС«+» (n=26)	Группа 2 МС «-» (n=48)	Группа 1 МС«+» (n=33)	Группа 2 МС «-» (n=41)
<b>Возраст, лет</b>	<b>57,5[54;65]*</b>	<b>51,0[38;58,5]</b>	<b>58,0[54;64] *</b>	<b>51,0[38;58]</b>
Пол, м/ж, n(%)	6(23)/20(77)	14(29)/34(71)	8(24)/25(76)	12(29)/29(71)
Длит.заб, мес.	6,0[4,0;12,0]	6,0[3,5;8,0]	6,0[4,0;12,0]	6,0[3,0;8,0]
ЧБС28	9,0[6,0;15,0]	8,0[5,0;16,0]	9,0[6,0;16,0]	8,0[5,0;15,0]
ЧПС28	9,0[6,0;13,0]	8,0[4,0;13,0]	9,0[6,0;14,0]	8,0[4,0;12,0]
Утр.сков.,мин	101[60;120]	90[50;180]	95,5[60;180]	90[40;120]
Боль,мм	55[40;70]	60[40;70]	52,5[40;70]	60[40;70]
ВАШ пац.,мм	57,5[40;70]	57,5[40;70]	60[40;70]	55[40;70]
ВАШ врач,мм	55[40;60]	45,5[35;60]	55[40;60]	45[35;60]
DAS28, баллы	5,6[4,6;6,7]	5,6[5,1;5,9]	5,7[4,9;6,7]	5,6[5,2;5,9]
SDAI, баллы	37,8[21;42,0]	31,7[22,;41,5]	38,2[21;45,3]	30,1[23;38,4]
CDAI, баллы	30,5[19;41,0]	27,7[19,7;39]	32,1[19;42,0]	27,4[19,8;35]
HAQ, баллы	2,1[0,6;2,4]	1,7[1,0;2,4]	2,0[0,6;2,5]	1,8[1,0;2,1]

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

Как следует из таблицы 5, 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/АТРИИ и IDF не наблюдалось.

**Характеристика лабораторных показателей у пациентов с РА в зависимости от наличия МС (по критериям NСЕР/АТРИИ и IDF)**

Показатели	NСЕР/АТРИИ 2004		IDF 2005	
	Группа 1 МС «+» (n=26)	Группа 2 МС «-» (n=48)	Группа 1 МС «+» (n=33)	Группа 2 МС «-» (n=41)
СОЭ, мм/ч	27[18;56]	29,5[16;48]	30[18,0;56,0]	26[16;45]
СРБ, Мг/л	24,7[9,8;43,7]	21,6[5,8;47]	24,4[9,8;53,2]	22,6[4,0;44]
<b>РФ, МЕ/л</b>	<b>120[40;431]*</b>	<b>95,5[25,6;235,5]</b>	<b>134[32,2;416]*</b>	<b>91[26;235]</b>
Позит. РФ, %	82	65	70	66
АЦЦП, МЕ/мл	184[50,2;299,6]	200[96,1;262]	199[84;299,6]	200[92,2;252,4]
Позит. АЦЦП, %	77	81	82	78

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

Как видно из таблицы 6, статистически значимого повышения уровней острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) между группами получено не было. Пациенты с РА и МС (критерии NСЕР/АТРИИ и IDF), по сравнению с больными РА без МС, имели более высокий уровень IgM РФ МЕ/мл ( $p < 0,05$ ).

В то же время, при поправке на возраст у пациентов с РА и МС (критерии IDF) 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 NСЕР/АТРИИ полученных взаимосвязей не выявлено.

В таблице 7 представлена взаимосвязь клинических (индексы активности DAS28, SDAI, CDAI), лабораторных (СОЭ, СРБ) проявлений РА с компонентами МС.

**Взаимосвязь компонентов МС с клиническими  
и лабораторными показателями РА**

Показатели	САД, мм. рт. ст.	ДАД, мм рт ст	ОТ, см	ЛПВП, моль/л	ТГ, ммоль/л	Глюкоза, моль/л
Возраст, лет	<b>R=0,35</b> <b>p=0,002</b>	R=0,199 p=0,08	<b>R=0,299</b> <b>p=0,01</b>	R=-0,035 p=0,7	<b>R=0,295</b> <b>p=0,01</b>	<b>R=0,320</b> <b>p=0,006</b>
Длит. заб., мес	<b>R=0,232</b> <b>p=0,04</b>	R=0,118 p=0,3	R=0,222 p=0,06	R=-0,066 p=0,6	R=0,07 p=0,5	R=0,052 p=0,6
DAS28	R=-0,071 p=0,5	R=-0,058 p=0,6	R=0,208 p=0,08	<b>R=-0,526</b> <b>p=0,000002</b>	R=0,143 p=0,2	R=0,062 p=0,6
SDAI	R=0,059 p=0,6	R=0,013 p=0,9	R=0,135 p=0,3	<b>R=-0,406</b> <b>p=0,0004</b>	R=0,094 p=0,4	R=0,171 p=0,2
CDAI	R=0,071 p=0,5	R=0,029 p=0,8	R=0,065 p=0,6	<b>R=-0,404</b> <b>p=0,0004</b>	R=0,091 p=0,4	R=0,114 p=0,3
HAQ	R=-0,075 p=0,5	R=-0,127 p=0,3	R=0,162 p=0,2	<b>R=-0,374</b> <b>p=0,002</b>	R=0,129 p=0,3	R=0,077 p=0,5
СОЭ, мм/ч	R=-0,056 p=0,6	R=-0,057 p=0,6	R=0,210 p=0,08	<b>R=-0,296</b> <b>p=0,01</b>	<b>R=0,222</b> <b>p=0,04</b>	R=-0,013 p=0,9
СРБ, мг/л	R=-0,068 p=0,5	R=-0,052 p=0,6	<b>R=0,231</b> <b>p=0,04</b>	<b>R=-0,353</b> <b>p=0,002</b>	R=0,086 p=0,4	R=0,140 p=0,2

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 ХС ЛПВП — с клиническими (индексы DAS 28, SDAI, CDAI ( $r=-0,53$ ,  $r=-0,41$ ,  $r=-0,40$ ) ( $r=0,5$ )) и лабораторными (увеличение уровней СРБ, СОЭ) ( $r=-0,3$ ) проявлениями раннего РА,  $p<0,05$  во всех случаях.

В дальнейшем, учитывая ассоциацию клинических проявлений и лабораторных показателей РА с МС (критерии IDF), а также более низкие значения критериев IDF в отношении АО (ОТ $\geq$ 94 см (муж.),  $\geq$ 80 см (жен.)), анализ результатов проводился по критериям IDF 2005 г.

### 3.1.2. Клиническое и субклиническое поражение сердца и сосудов у больных ранним РА

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) установлен у 13 из 74 (17,5%) пациентов с ранним РА: из них у 6-ти подтвержден диагноз ИБС, диагностированный ранее (до дебюта РА); у 7 пациентов ИБС верифицирована впервые, у 6-ти пациентов с РА наблюдалась стенокардия напряжения. Два пациента с РА и ИБС, до включения в исследование, перенесли инфаркт миокарда (ИМ).

Частота ИБС у больных РА и МС составила 27% (9 пациентов), что было выше, чем в группе пациентов РА без МС 9,7% (4 пациента) ( $p < 0,05$ ).

В зависимости от количества компонентов МС пациенты с ранним РА разделены на три группы: 1-я группа – (0-1 компонент МС) составили 21 (28,4%) больной РА, 2-я группа – (2-3 компонента МС) – 20 (27%) пациентов, 3-я группа – (больше 3 компонентов МС) – 33 (44,6%) больных РА.

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.2).



Рис.2. Частота ИБС и ХСН у больных ранним РА в зависимости от количества компонентов МС (\* - различия между тремя группами достоверны с  $p < 0,05$ )

При поправке на возраст частота ИБС в данных группах не различалась ( $p>0,05$ ).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I или II функционального класса (ФК) по NYHA диагностирована у 8 из 74 (10,8%) пациентов: систолическая сердечная недостаточность (СН) - в 2 случаях, СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) – у 6 пациентов. У 5 больных РА причиной ХСН была ИБС, у 3 – артериальная гипертензия (АГ).

У больных РА и МС частота ХСН составила 6 из 33(18%) пациентов, что было выше, чем в группе пациентов РА без МС - 2 из 41(5%) пациента, однако статистической значимости различий не наблюдалось ( $p=0,07$ ).

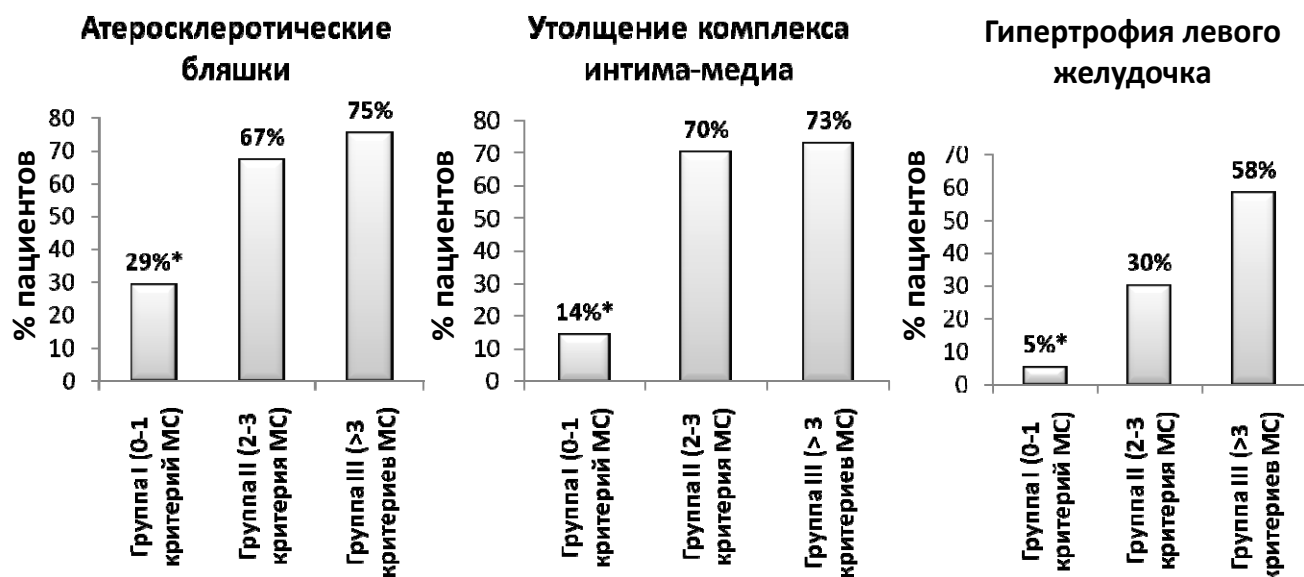
У пациентов с ранним РА выявлены субклинические проявления поражения сердца и сосудов: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у 26 (36%) пациентов, атеросклеротические бляшки (АТБ) в сонных артериях - у 43 (59%), кальциноз– у 31 (42%).

При сравнении трех групп пациентов с ранним РА, в зависимости от сочетания критериев МС, частота АТБ, утолщение КИМ и ГЛЖ также была выше во 2-й (67, 70 и 30%) и 3-й (75, 73 и 58%) группах, по сравнению с 1-ой (29, 14 и 5%), соответственно,  $p<0,001$  во всех случаях (рис.3).

При сравнении частоты ГЛЖ, в зависимости от наличия МС выявлены достоверные отличия: частота ГЛЖ чаще наблюдалась у больных РА и МС (67% против 10% у больных РА без МС,  $p<0,001$ ).

При поправке на возраст наблюдались различия частоты ГЛЖ между 1-й, 2-й и 3-й группами ( $p=0,03$ ).





$p < 0,05^*$  - различия между тремя группами

n = 74

*Рис.3.* 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 (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) и субклинических (утолщение комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек и гипертрофии левого желудочка) проявлений поражения сердечно-сосудистой системы. Увеличение количества компонентов МС ассоциировалось с частотой указанных проявлений поражения сердечно-сосудистой системы.

### 3.1.3. Степени кардиоваскулярного риска у пациентов с ранним РА

По современной классификации (согласно рекомендациям ВНОК) выделяют четыре степени кардиоваскулярного риска (КВР).

В целом по группе у пациентов с ранним РА (n=74) очень высокий риск и высокий развития ССО наблюдался у 50 (68%) пациентов с доказанным атеро-

склерозом 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 риск – у 3 (9%) пациента; низкий риск – у 1 (3%) пациента.

Степени кардиоваскулярного риска у пациентов с ранним РА в зависимости от количества компонентов МС представлен в таблице 8.

Высокий, очень высокий и умеренный риск ССО выявлен в группе больных РА и МС, при наличии 2-х и более компонентов МС. Низкий риск ССО чаще наблюдался у пациентов с РА без МС.

Таблица 8

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

	Группа I (0-1 компонент МС)	Группа II (2-3 компонента МС)	Группа III (>3 компонент МС)
Высокий и очень высокий риск ССО	24**	80	88
Умеренный риск ССО	5**	5	9
Низкий риск ССО	71*	15	3

*Примечание.* \*- p<0,05 различия значений в I и II группах; \*\*- p<0,05 различия значений в I и III группах;

Как видно из таблицы 8, низкий риск развития ССО в 1-й группе пациентов был выше, по сравнению со 2-ой группой (71% против 15%, p=0,0009) и 3-ей группой (71% против 3%, p=0,005). Различий между 2-й и 3-й группами в отношении низкого риска не отмечено.

Умеренный риск ССО у больных РА был выше в 3-й группе, по сравнению с 1-й (9% против 5%, p=0,002) и 2-й группами (9% против 5%, p=0,002).

Высокий и очень высокий риски ССО были повышены в 3-й группе, по сравнению с 1-й группой пациентов (88% против 24%,  $p < 0,01$ ), во второй группе - с 1-й группой пациентов (80% против 24%,  $p = 0,009$ ). Различий между 2-й и 3-й группами в отношении данного риска не отмечено.

При сравнении больных РА с наличием и отсутствием МС, имеющих высокий и очень высокий риск развития ССО, отмечены различия: 88% против 51% ( $p = 0,001$ ). Умеренный риск также различался в данных группах и был выше у больных ранним РА и МС: 9% против 5% ( $p = 0,0005$ ). Низкий риск ССО чаще отмечался у больных РА без МС: 44% против 3% ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, высокий, очень высокий и умеренный риск ССО выявлен в группе больных РА и МС, при наличии двух и более критериев МС. Низкий риск ССО чаще наблюдался у больных РА без МС.

Полученные результаты подтверждают данные различных исследований об увеличении степени сердечно – сосудистого риска, а также повышении частоты развития клинических и субклинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы в зависимости от сочетания компонентов МС.

#### **3.1.4. Абдоминальное ожирение как компонент МС у пациентов с ранним РА**

Абдоминальное ожирение (АО) один из основных компонентов МС.

В целом по группе больных ранним РА ( $n = 74$ ), до назначения базисной противовоспалительной терапии, 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  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) – у 22 из 74 больных (29,7%) и ожирение (ИМТ  $\geq 30$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ) – у 20 из 74 пациентов (27%).

Для уточнения взаимосвязи повышенной массы тела с активностью РА, пациенты были разделены на две группы: 1-я группа - с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ  $\geq 25$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ) ( $n = 42$ ); 2-я - больные РА с нормальными значениями ИМТ (ИМТ 18,5-24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) ( $n = 32$ ) (таблица 9).

**Сравнительная характеристика индексов активности и лабораторных показателей у больных РА в зависимости от ИМТ**

Показатели	Группа 1 (n=42) ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	Группа 2 (n=32) ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup>
<b>Возраст, лет</b>	<b>57,0[52,0;61,0]*</b>	<b>49,5[34,5;60,5]</b>
<b>ВАШ пац., мм</b>	<b>62,5 [45,0;70,0]*</b>	<b>50,0[40,0;61,5]</b>
<b>ВАШ врач, мм</b>	<b>58,0 [38,0;65,0]*</b>	<b>45,0[35,0;55,0]</b>
<b>DAS28,баллы</b>	<b>5,8[5,2;6,5]*</b>	<b>5,3[4,9;5,7]</b>
SDAI, баллы	36,4[24,1;42,6]	30,9[19,6;39,7]
CDAI, баллы	27,5[21,0;41,0]	29,2[18,8;35,8]
<b>СОЭ,мм/ч</b>	<b>38,5[18,0;56,0]*</b>	<b>24,0[16,0;34,0]</b>
<b>СРБ, Мг/л</b>	<b>37,7[12,5;47,9]*</b>	<b>13,2[2,2;29,2]</b>
IgM РФ, Ме/мл	88,7[25,2;416,0]	123,0[39,8;238,0]
АЦЦП Ед/мл	197,5[58,1;252,4]	200,0[96,1;285,8]

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

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением были старше по возрасту (57,0 [52,0;61,0] лет против 49,5 [34,5;60,5] лет) ( $p=0,01$ ), имели более высокий индекс активности DAS28 (5,8 [5,2;6,5] против 5,3 [4,9;5,7]) ( $p=0,01$ ) и значение ВАШ по мнению пациента (62,5 [45,0;70,0] мм против 50,0 [40,0;61,5] мм) ( $p=0,04$ ) и врача (58,0 [38,0;65,0] мм против 45,0 [35,0;55,0]мм) ( $p=0,03$ ), по сравнению с пациентами, имеющих нормальные значения ИМТ. Показатели лабораторной активности (уровни СОЭ (38,5 [18,0;56,0]мм/ч против 24,0 [16,0;34,0] мм/ч) и СРБ (37,7 [12,5;47,9] мг/л против 13,2 [2,2;29,2]мг/л) также были выше в группе пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с пациентами, имеющих нормальные значения ИМТ ( $p=0,04$  и  $p=0,02$ , соответственно).

В таблице 10 представлена сравнительная характеристика больных РА в зависимости от значения ОТ (АО по критериям IDF): 1-ая группа включала пациентов с ОТ  $\geq 94$  см (муж.),  $\geq 80$  см (жен.) (n=52); 2-я – пациенты со значениями ОТ  $< 94$  см (муж.)  $< 80$  см (жен.) (n=22).

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

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

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

Как следует из таблицы 10, пациенты 1-й группы были старше по возрасту (57,0 [50,0; 61,5] лет против 49,5 [34,0; 56,0] лет), имели более высокую активность по индексу SDAI (36,0 [22,6; 43,0] против 30,4 [20,6; 41,7]), уровни СОЭ (31,5 [18,0; 52,0] мм/ч против 24,5 [16,0; 37,0] мм/ч) и СРБ ( 24,7 [7,9;45,2] мг/л против 20,5 [7,6; 40,7] мг/л ) 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.

### **3.1.5. Количественный состав тела (КСТ) у пациентов с ранним РА.**

Количественный состав тела (КСТ) до назначения противоревматической терапии определяли у 37 (50%) пациентов с ранним РА. В таблице 11 представлены параметры КСТ у пациентов с ранним РА (n=37) и в группе контроля (n=19).

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

Показатели	Группа I (n=37) Пациенты с РА	Группа II (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]
<b>Масса «тощей» ткани, кг</b>	<b>43,1[38,6;52,2]*</b>	<b>49,2[45,1;56,4]</b>
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 11, при отсутствии достоверных различий со стороны антропометрических показателей (ОТ, массы тела, ИМТ) пациенты с РА имели меньшую массу «тощей» ткани (43,1 [38,6; 52,2] кг против 49,2 [45,1; 56,4] кг) по сравнению с группой контроля ( $p=0,02$ ). Масса жировой ткани в группах оказалась сопоставима ( $p=0,8$ ).

У пациентов с РА до получения противоревматической терапии наблюдались корреляции между массой жировой ткани и общей массы 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 ранним РА.

Параметры КСТ у больных РА с МС (n=18) и без МС (n=19) до назначения терапии представлены в таблице 12.

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

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

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

Как следует из таблицы 12, пациенты с РА и МС имели большую массу тела (75,7 [64,4; 96,0] кг против 62,0 [56,7; 76,4] кг), ИМТ (27,9 [24,3; 32,4] кг/м<sup>2</sup> против 22,8 [21,5; 27,5] кг/м<sup>2</sup>), ОТ (98,0 [91,0; 109,0] см против 79,5 [71,0; 83,0] см) и массу жировой ткани (29,6 [22,9; 37,0] кг против 18,9 [15,7; 26,2] кг), чем больные без МС, при отсутствии различий в отношении «тощей» массы ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Таким образом, сравнение параметров КСТ у больных РА с группой контроля свидетельствует о наличии «ревматоидной кахексии», проявляющейся в снижении «тощей» массы на фоне воспалительной активности РА. 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.

### 3.1.6. Уровни адипоцитокинов у пациентов с ранним РА и в контрольной группе

Базальный уровень АЦК: адипонектина и лептина определен у 47 больных РА и 30 здоровых доноров (таблица 13).

Таблица 13

#### Базальный уровень АЦК в группах больных ранним РА и у здоровых доноров

Адипоцитокины	Больные РА (n=47)	Контроль (n=30)	p
Адипонектин, нг/мл	<b>21,0[13;52,3]*</b>	<b>9,2[5,6;12,2]</b>	<0,01
Лептин, нг/мл	<b>18,0[7,8;32]*</b>	<b>30,5[19;46,2]</b>	0,03

*Примечание.* \*- p<0,05 по сравнению с группой контроля. Представлена Ме [25%;75%].

До начала терапии РА базальный уровень АЦК у пациентов с ранним РА отличался от группы контроля : уровень адипонектина у больных РА был выше, концентрация лептина - ниже, чем в контрольной группе (p<0,05).

#### 3.1.6.1. Уровень адипонектина у пациентов с ранним РА

Средняя концентрация адипонектина в сыворотке больных РА (n=47) была значительно выше, чем в группе контроля : 41,9±48,1нг/мл и 8,7±4,6нг/мл, соответственно (p=0,001).

На рис.4 представлена медиана уровня адипонектина у больных РА и в группе контроля с семиквартильным размахом и 95% частотным интервалом. Достоверность различий медиан для уровня адипонектина в группе РА и контроле составляет 0,001.



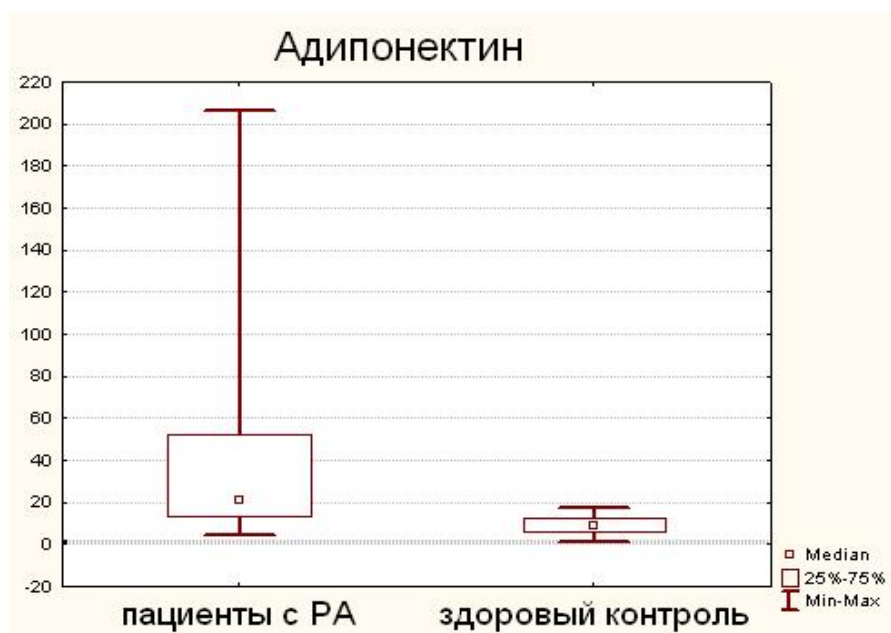


Рис. 4. Базальный уровень адипонектина в группах больных ранним РА и у здоровых доноров

Верхняя граница нормы при тестировании 30 сывороток здоровых доноров составляла 16,5 нг/мл, соответствующая 95 перцентилю. У пациентов с РА концентрация адипонектина находилась в диапазоне от 4,5 до 206 нг/мл.

При этом сывороточный уровень адипонектина более 16,5 нг/мл выявлен у 31 из 47 (66%) пациентов с РА и у 2 из 30 (7%) в группе контроля ( $p=0,003$ ).

Концентрация адипонектина в сыворотке менее 16,5 нг/мл выявлена у 16 из 47 (34%) пациентов с РА и у 28 из 30 (93%) в группе контроля ( $p=0,0001$ ).

В целом по группе пациентов с ранним РА ( $n=47$ ) отмечалась обратная корреляционная связь между адипонектином 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 и без МС 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.

### 3.1.6.2. Уровень лептина у пациентов с ранним РА

Средняя концентрация лептина у больных РА (n=47) была ниже, чем в группе контроля (n=30):  $24,2 \pm 21,1$  нг/мл и  $36,7 \pm 26,5$  нг/мл, соответственно (p=0,03).

На рис.5 представлена медиана уровня лептина у больных РА и в группе контроля с семиквартильным размахом и 95% частотным интервалом. Достоверность различий медиан для уровня лептина в группе РА и контроле составляет 0,03.

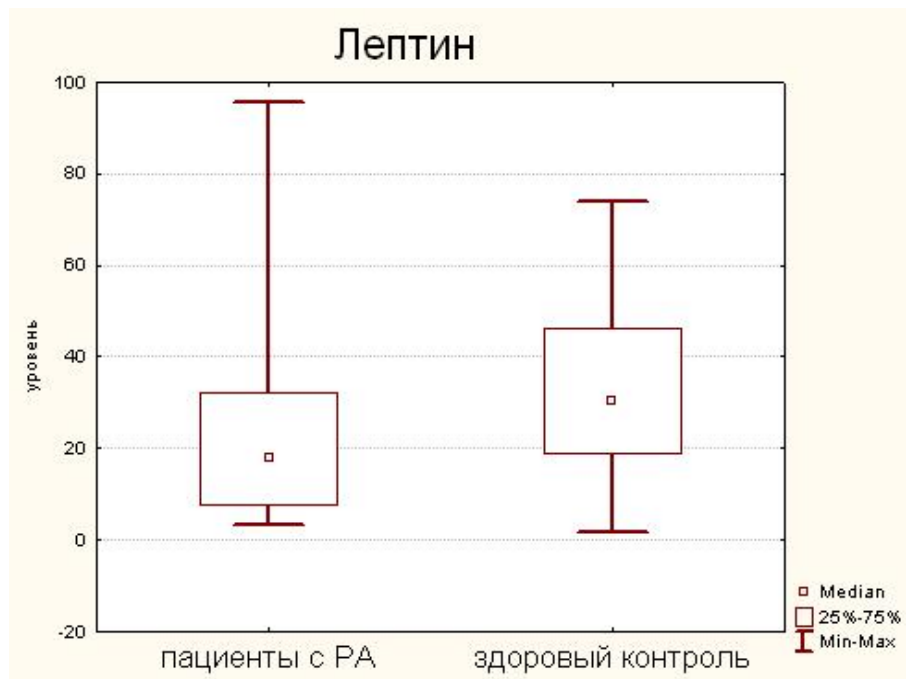


Рис. 5. Базальный уровень лептина в группах больных ранним РА и у здоровых доноров

Верхняя граница нормы при тестировании 30 сывороток здоровых доноров составляла 94,1 нг/мл, соответствующая 95 перцентилю. У пациентов с РА концентрация лептина находилась в диапазоне от 3,2 до 95,5 нг/мл.

Концентрация лептина в сыворотке менее 94,1 нг/мл выявлена у 46 из 47 (98%) пациентов с РА и у 28 из 30 (93%) в группе контроля (p=0,3).

При определении корреляций концентрации лептина в целом по группе пациентов с ранним РА (n=47) отмечались прямые связи между лептином и ОТ, ИМТ ( $R=0,50$ ,  $p=0,0003$ ;  $R=0,60$ ,  $p=0,001$ ), уровнем СОЭ ( $R=0,36$ ,  $p=0,01$ ), ТГ ( $R=0,45$ ,  $p=0,001$ ), глюкозой ( $R=0,3$ ,  $p=0,04$ ) и параметрами КСТ: массой жировой ткани ( $R=0,81$ ,  $p=0,0001$ ) и общей массой ( $R=0,53$ ,  $p=0,001$ ); и обратная связь—с уровнем адипонектина ( $R=-0,30$ ;  $p=0,04$ ).

Средняя концентрация лептина у больных РА и МС (n=23) 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 ранним РА носит компенсаторный характер, в связи с его способностью подавлять продукцию ФНО- $\alpha$  и стимулировать экспрессию ИЛ-10 макрофагами, проявляя противовоспалительные свойства.

### 3.2. Метаболические эффекты терапии раннего РА

#### 3.2.1. Частота достижения ремиссии у больных ранним РА к 24 неделе от начала монотерапии МТ и комбинированной терапии

В целом по группе у пациентов с ранним РА ( $n=74$ ) к 24-й неделе наблюдения, согласно индексу DAS28, ремиссия ( $DAS28 < 2,6$ ) отмечалась у 25 (34%) больных; 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 ( $DAS28 > 5,1$ ).

В таблице 14 представлена динамика клинических и лабораторных показателей у пациентов с ранним РА исходно и через 24 недели терапии.

Таблица 14

#### Динамика клинических, лабораторных и иммунологических показателей у пациентов с ранним РА исходно и через 24 нед. терапии

Показатели	0 точка (исходно)	1 точка (24 недели)	$\Delta, \%$	p
DAS28	5,6[5,1;6,4]	3,0[2,3;4,2]*	-86	$p < 0,01$
SDAI	34,2[21,3;41,7]	7,0[4,1;13,6]*	-79,5	$p < 0,01$
CDAI	28,5[19,6;39,0]	6,5[4,0;11,5]*	-77	$p < 0,01$
СРБ, Мг/л	23,5[7,6;45,8]	2,0[0,9;6,1]*	-91	$p < 0,01$
СОЭ, мм/ч	29,5[16,0;50,0]	16,0[10,0;24,0]*	-46	$p < 0,01$
РФ, МЕ/мл	102,5[26,0;239,0]	34,7[9,5;110,0]*	-66	$p < 0,01$

*Примечание.* \* $p < 0,05$  - достоверность различий до лечения и через 24 нед. в подгруппах (Wilcoxon);  $\Delta, \%$  - разность показателей к 24 нед. терапии.

Как следует из таблицы 14, через 24 недели терапии наблюдалось снижение индексов активности РА: DAS28 5,6 [5,1;6,4] против 3,0 [2,3;4,2]; SDAI 34,2 [21,3;41,7] против 7,0 [4,1;13,6]; CDAI 28,5 [19,6; 39,0] против 6,5 [4,0; 11,5], острофазовых: СРБ 23,5 [7,6;45,8] Мг/л против 2,0 [0,9;6,1] Мг/л; СОЭ 29,5 [16,0;50,0]

мм/ч против 16,0[10,0;24,0]мм/ч и иммунологических показателей: РФ 102,5 [26,0; 239,0] МЕ/мл против 34,7 [9,5; 110,0] МЕ/мл ( $p<0,01$  во всех случаях).

Динамика компонентов МС у больных ранним РА ( $n=74$ ) исходно и через 24 нед. терапии представлена в таблице 15.

Таблица 15

**Динамика антропометрических показателей, компонентов МС  
и индекса атерогенности у пациентов с ранним РА исходно  
и через 24 недели терапии**

Показатели	Исходно	24 нед.	$\Delta, \%$	$p$
<b>ОТ, см</b>	<b>90,5[81,0;104,0]</b>	<b>88,5[80;102]*</b>	-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
<b>ХС ЛПВП, ммоль/л</b>	<b>1,3[1,04;1,6]</b>	<b>1,6[1,23;2,0]*</b>	+21	0,003
<b>ХС ЛПВП &lt;1,0 ммоль/л (муж.), &lt;1,3 ммоль/л (жен.), n (%)</b>	<b>25(34)</b>	<b>12(16)*</b>	-53	0,01
ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л, n (%)	17(23)	13 (17,6)	-30,8	нд
<b>ХС ЛПНП, ммоль/л</b>	<b>3,4[2,9;4,1]</b>	<b>3,7[3,0;4,2]*</b>	+8,1	0,01
<b>ИА (ХС — ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП)</b>	<b>2,9[2,2;4,1]</b>	<b>2,6[1,6;3,4]*</b>	-11,5	0,001
АД $\geq$ 130/85 мм рт. ст., n (%)	45(61)	48(65)	+6,3	нд
Глюкоза $\geq$ 5,6 ммоль/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 ИА у пациентов с ранним РА через 24 недели 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-й неделе 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 16).

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 16

**Динамика компонентов МС у пациентов с РА исходно и через 24 недели 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 гипоальфапротеинемиинаблюдалосьв обеих группах (26 против 18% и 42 против 14%),  $p<0,05$ . При сравнении групп на 24-й неделе 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 наблюдалосьувеличение частоты гипергликемии (55 против 24%;  $p<0,05$ ).

### 3.2.2. 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: I – пациенты (n=34) - на монотерапии МТ; II – пациенты (n=40) – на комбинированной терапии МТ и ГИБП.

Частота достижения ремиссии у больных ранним РА к 24 неделе от начала терапии представлена в таблице 17.

Таблица 17

#### Частота достижения ремиссии у больных РА к 24 неделе от начала терапии

Активность РА	Группа I (n=34) (МТ)	Группа II (n=40) (МТ и ГИБП)	p
<b>Ремиссия</b>	<b>16 (47%)*</b>	<b>9 (22,5%)</b>	<b>0,03</b>
Низкая активность	5 (15%)	10 (25%)	0,3
Умеренная активность	11 (32%)	18 (45%)	0,3
Высокая активность	2 (6%)	3 (7,5%)	0,06

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

Через 24 недели терапии частота достижения ремиссии у пациентов, находящихся на монотерапии МТ, была выше, чем на комбинированной терапии: 47% против 22,5% ( $p=0,03$ ). Количество больных с низкой активностью, с умеренной и высокой было меньше в группах больных, получающих монотерапию МТ, однако различия не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Для уточнения влияния разных схем терапии на клинические, лабораторные и иммунологические показатели у больных ранним РА, динамика данных параметров представлена в таблице 18.

**Динамика клинических, лабораторных и иммунологических показателей  
у больных ранним РА на разных схемах терапии**

Показатели	Группа I (n=34) Монотерапия МТ			Группа II (n=40) Комбинированная терапия		
	0 точка	24 недели	Δ,%	0 точка	24 недели	Δ,%
DAS28, баллы	5,3 [4,6;5,7]**	2,6 [1,9;3,4]*/**	-51	5,8 [5,2;7]	3,2 [2,7; 4,5]*	-45
SDAI, баллы	28,7 [19,0;40,0]**	5,5 [2,9;8,6]*/**	-81	36,0 [26,7;51,0]	8,7 [5,6;15,0]*	-75
CDAI, баллы	26,2 [17;34]**	4,7 [2,5;8,4]*/**	-82	32,3 [24,0;44,0]	8,2 [5,0;14,0]*	-74
HAQ, баллы	1,38 [0,6;2,0]	0,38 [0,1;1,5]*	-73	2,1 [1,6;2,6]	1,0 [0,3;1,5]*	-52
СРБ, Мг/л	13,4 [2,6;29,0]**	1,8 [0,5;4,3]*	-86	39,3 [13,0;54,0]	2,6 [1,2;8,7]*	-93
СОЭ, мм/ч	20,0 [15,0;42,0]	12,0 [8,0;20,0]*	-40	37,0 [23,0;52,0]	17,0 [10,0;30,5]*	-54
РФ, МЕ/мл	77,9 [24,0;188,0]	29,6 [9,5;89,0]*	-62	123,0 [31,0;421]	46,0 [9,5;123,0]*	-62

*Примечание.* \* –  $p < 0,05$  достоверность отличия факторов до лечения (исходно) и через 24 нед. (Wilcoxon); \*\* –  $p < 0,05$  различия исходных значений в I и II группах (критерий Манна-Уитни); \*\*\* –  $p < 0,05$  разность показателей между группами к 24 нед. терапии; Δ,% – разность показателей между группами к 24 нед терапии.

Как следует из таблицы 18, через 24 недели приема метотрексата и МТ в сочетании с ГИБП наблюдалось снижение индексов активности РА (DAS28 (Δ=-51; -45), SDAI (Δ=-81; -75), CDAI (Δ=-82; -74)) и HAQ (Δ=-73; -52), острофазовых (СРБ (Δ=-86; -93), СОЭ (Δ=-40; -54)) и иммунологических показателей (РФ (Δ=-62)).

При сравнении двух групп исходно, до начала терапии пациенты различались по клиническим индексам (DAS28 (5,3 [4,6;5,7] против 5,8, [5,2;7,0]), SDAI (28,7 [19;40] против 36,0 [26,7; 51,0]), CDAI (26,2 [17;34] против 32,3 [24;44]) и



уровню СРБ ( 13,4. [2,6;29] против 39,3 [13;54]). Данные показатели были выше во второй группе, что позволяет охарактеризовать группу пациентов, получающих МТ и ГИБП, как более «тяжелую» по клиническим проявлениям.

При сравнении пациентов в группе монотерапии МТ с группой больных на комбинированной терапии на 24 неделе, наблюдались высокие показатели индексов активности во второй группе, что свидетельствует о недостаточном достижении эффекта по клиническим проявлениям РА.

В таблице 19 представлена динамика компонентов и частоты МС у пациентов с ранним РА на разных схемах терапии: I-пациенты, находящиеся на монотерапии МТ (n=34); II-пациенты, получающие комбинированную терапию МТ и ГИБП (n=40).

Таблица 19

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

Показатели	Группа I (n=34) Монотерапия МТ			Группа II (n=40) Комбинированная терапия		
	исходно	24 нед.	Δ,%	исходно	24 нед.	Δ,%
Повышение ОТ>94см (муж), >80 см (жен),%	23(68%)	19(56%)*	-18	29(72,5%)	28(70%)	-3
ТГ≥1,7ммоль/л,% см(муж.),>88 см (жен.),%	7(20,6%)	4(11,7%)*	-43	10(25%)	9(22,5%)	-10
ХСЛВП<1,0/1,3ммоль/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

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

При сравнении антропометрических показателей через 24 недели терапии, в I группе больных РА 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 только уменьшение частоты встречаемости низких значений уровня ХС ЛПВП (на 50%).

### 3.2.3. 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 (таблица 20).

Таблица 20

#### Динамика показателей КСТ у пациентов с ранним РА исходно и через 24 недели от начала терапии

Показатели	Исходно	24 нед.	$\Delta, \%$	$p$
Масса жировой ткани, кг	23,1[18,4; 32,1]	24,3[18,4;32,4]	+5	0,2
Масса «тощей» ткани, кг	43,1[38,6;52,3]	42,8[39,1;53,3]	-0,7	0,06
<b>Общая масса, кг</b>	<b>72,4[59,6;82,2]</b>	<b>73,3[60,7;82,9]*</b>	<b>+1,2</b>	<b>0,02</b>

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

Изменения «тощей» массы и массы жировой ткани к 24-й неделе 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 группа— с ремиссией/низкой активностью ( $n=18$ ), 2-я группа — с умеренной/высокой активностью ( $n=19$ ) (таблица 21).

**Исходные показатели КСТ у пациентов РА в зависимости  
от достигнутой к 24 неделе активности РА**

	1-я группа (n=18) Ремиссия/низкая активность	2-я группа (n=19) Умеренная/высокая активность	p
Масса жировой ткани, кг	<b>19,4 [15,8;25,9]*</b>	<b>30,2 [20,7;37,6]</b>	0,03
Тошная масса, кг	45,2 [38,9;54,4]	42,9 [38,9;54,1]	0,43
Масса тела, кг	<b>63,6 [57,4;76,4]*</b>	<b>73,0 [59,7;102,1]</b>	0,02

*Примечание.* \*-  $p < 0,05$  различия исходных значений в I и II группах (критерий Манна-Уитни).

У пациентов, достигших ремиссии/низкой активности РА, через 24 недели 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,  $p < 0,05$ ).

**3.2.4. Динамика показателей КСТ у пациентов  
с ранним РА на разных схемах терапии**

Для оценки влияния терапии на параметры тела у больных РА, в таблице 22 представлена динамика показателей КСТ у пациентов, получающих моно–(МТ) (n=18) – 1-я группа, и комбинированную (МТ и ГИБП) терапию (n=19) – 2-я группа.

**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
«Тошная» 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.

Пациенты, получавшие монотерапию МТ, исходно имели меньшую массу тела, «тошную» и жировую массу, чем пациенты, получавшие комбинированную терапию МТ и ГИБП (62,0кг против 73,7 кг; 40,6кг против 49,7кг ; 21,0 кг против 25,8; соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Через 24 нед. комбинированной терапии наблюдалось повышение жировой (25,8 кг против 28,1 кг) и общей массы (73,7 кг против 75,8 кг) при отсутствии изменений со стороны массы «тощей» ткани. Напротив, у больных РА на фоне монотерапии МТ наблюдался рост «тощей» массы (40,6 кг против 41,6 кг) при отсутствии изменений общей, жировой массы.

Таким образом, исходно жировая масса была выше у пациентов, которым в дальнейшем потребовалось назначение ГИБП через 3 месяца лечения, и у тех, кто не достиг ремиссии/низкой активности заболевания к 6-му месяцу заболевания. В целом на фоне терапии у больных РА через 24 недели масса тела увеличивается. Влияние разных схем терапии на параметры КСТ разнонаправлено: в группе па-

циентов, получающих комбинированную терапию МТ и ГИБП, отмечено повышение жировой и общей массы. Напротив, у больных РА на фоне монотерапии МТ наблюдалось нарастание «тощей» массы.

### 3.2.5. Динамика АЦК у пациентов с ранним РА на фоне терапии

Уровни АЦК в динамике через 24 недели после начала терапии оценены у 47 больных РА (таблица 23).

Таблица 23

#### Динамика АЦК у больных ранним РА исходно и через 24 нед. терапии

Показатель	Исходно	24 нед.	$\Delta$ , %	$p$
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  $p < 0,05$ ;  $\Delta$ , % — разность показателей через 24 нед.

Как следует из таблицы 23, через 24 недели терапии уровень адипонектина снижался на 47%, концентрация лептина увеличивалась на 53%.

Отношение Л/А нарастало через 24 недели 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 24.

**Динамика АЦК у больных ранним РА на разных схемах терапии**

Показатель	Монотерапия МТ( <i>n</i> =24)			Комбинированная терапия( <i>n</i> =23)		
	исходно	24 нед.	Δ,%	исходно	24 нед.	Δ,%
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; Δ, % — разность показателей через 24 нед.

Как видно из таблицы 24, у пациентов с РА через 24 недели 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 недели терапии уровни АЦК в двух группах изменялись: концентрация адипонектина снижалась, лептина — повышалась. Монотерапия МТ и комбинированная терапия действовали на изменения уровней АЦК однонаправленно, хотя изменения были более выражены у пациентов на комбинированной терапии.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей работе, представлены результаты по встречаемости МС у больных ранним РА до назначения базисной противовоспалительной терапии и в группе контроля, в зависимости от двух видов классификационных критериев (IDF 2005 и NCEP/АТР III 2004).

Результаты многочисленных исследований [42, 48, 51,135] свидетельствуют о колебаниях частоты МС в различных пределах, которые зависят от использования диагностических критериев МС.

По критериям NCEP/АТР III частота МС по данным разных исследований составила от 19 до 55,5% [109, 110, 165]. Согласно данным Toms T.E. и соавт. [187] на одной и той же когорте пациентов с РА (n=400), МС был диагностирован у 40,1% (критерии NCEP/АТР III) и у 45,3% - (критериям IDF) больных РА соответственно. Dao и соавт.[51] также отметили повышенную распространенность МС у женщин с ранним РА, имеющих высокую степень активности болезни повышенный индекс HAQ. По данным Chung и соавт.[41], у 154 пациента с ранним РА (длительность болезни не более 3 лет) и у 85 здоровых доноров частота МС по критериям NCEP/АТР III составила 30% и 22%, соответственно (p=0,03).

Эти результаты совпадают с данными нашего исследования: частота МС у больных ранним РА была выше, по сравнению с группой контроля (44% против 23% - по критериям IDF, 35% против 10%- по NCEP/АТР III).

По нашим данным выявлена высокая частота абдоминального ожирения (ОТ  $\geq$ 102 см (муж.),  $\geq$ 88 см (жен.) (54%), артериальной гипертензии (61%), снижения уровня ХС ЛВП (34%) и гипергликемии (глюкоза  $\geq$ 5,6ммоль/л) (40%) что согласуется с данными других исследователей [206], которые показали, что основные компоненты МС (АГ, АО, гипергликемия) – факторы риска субклинического атеросклероза, независимо от традиционных факторов атерогенеза, ассоциировались с хроническим аутоиммунным воспалением.

При сравнении частоты компонентов МС у больных РА с группой контроля в нашей работе отмечались различия в отношении частоты гипергликемии (40% против 17%) и частоты снижения уровня ХС ЛПВП (34% против 10%).

Одним из компонентов МС является АГ. По данным литературы АГ является доказанным ТФР при РА, однако оценка частоты АГ при раннем РА проведена лишь в немногочисленных исследованиях. По данным С.Р.Chung и соавт.[43], АГ наблюдалась у 38,6% больных ранним РА. В работах L.Innala и соавт., у пациентов с впервые выявленным РА частота АГ возрастала с 24,5 % до 37,4% в течение пяти лет наблюдения [2]. Данный факт авторы объясняют терапией, применяемой при РА, включая ГК, некоторые БПВП (метотрексат, гидроксихлорохин), НПВП [148, 149]. Показано, что высокая активность РА связана с повышением уровня артериального давления [116].

В исследуемой нами когорте больных ранним РА частота АГ была значительно выше и составила 61% . Данный факт можно объяснить высокой активностью РА (индекс DAS28 составлял в среднем 5,6). Кроме того, всем больным проводилось тщательное обследование, включающее суточное мониторирование АД, что также может объяснить высокую частоту выявления АГ.

В нашем исследовании нарушение липидного обмена (частота снижения уровня ХС ЛПВП, гипертриглицеридемия) выявлялось у большинства больных ранним РА. Эти результаты согласуются с данными A.N.Georgiadis и соавт., продемонстрировавших проатерогенные изменения липидного профиля в начале РА [75]. Несмотря на проведённые многочисленные исследования, роль нарушений липидного обмена в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА изучена недостаточно. Результаты ряда одномоментных исследований свидетельствуют об увеличении частоты ДЛП при РА по сравнению с общей популяцией [10, 141, 163, 171], а наличие гиперлипидемии статистически значимо повышало риск развития ИМ [16]. С другой стороны, результаты проспективных исследований указывают на наличие «липидного парадокса при РА: при наличии высокой воспалительной активности «благоприятный» липидный профиль крови может быть ассоциирован с высоким риском кардиоваскулярных событий.



В нашем исследовании АО ( $OT \geq 94$  см (муж.),  $\geq 80$  см (жен.)) отмечалось в 70 % случаев. Как известно, ожирение (индекс массы тела (ИМТ)  $> 28$  кг/м<sup>2</sup>) и увеличение объёма талии (ОТ) являются независимыми факторами риска развития РА, его тяжёлого течения (высокой активности, короткой ремиссии заболевания), ускоренного развития ССО и СД [46].

По данным нашей работы гипергликемия натощак (глюкоза  $\geq 5,6$  ммоль/л) выявлена - у 24, СД 2 типа - у 6 пациентов. М.С. Wasko и соавт. [197] показали, что при РА частота развития ИР выше, а СД - примерно равна популяционной. Однако, по данным D.H. Solomon и соавт. [177], встречаемость СД в когорте пациентов с РА ( $n=48718$ ) и в группе сравнения без ревматических заболеваний ( $n=442033$ ) составила 8,6 и 5,8 случаев на 1000 пациентов, соответственно, при этом относительный риск развития СД при РА был повышен в 1,5 раза. По данным других исследований [128,176], частота СД у пациентов с РА достигала 15-19%, что выше, чем в популяции среднего возраста (4-8%) [50]. С другой стороны, опрос 5302 граждан США старше 60 лет не выявил ассоциации между наличием РА и СД [176].

По результатам нашей работы, пациенты с РА и МС были старше по возрасту, чем больные РА без МС. При проведении поправки на возраст у пациентов с РА отмечалась взаимосвязь индексов активности РА (DAS 28, SDAI, CDAI) и лабораторных (СОЭ, СРБ) с наличием МС (по критериям IDF). Сходные результаты были получены S. Ajeganova и соавт. [18], в работе которых ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> ассоциировался с более высокой активностью РА по DAS28 и редким достижением ремиссии, худшими оценками пациентами выраженности боли и состояния здоровья в целом по визуальной аналоговой шкале. O.Kozan и соавт. [119] показали, повышение частоты развития МС у больных РА с возрастом.

Ассоциация клинических и лабораторных показателей РА с МС и его компонентами подтверждает роль ревматоидного воспаления в развитии МС, что согласуется с результатами других авторов [18,119,191].

Увеличение частоты МС у больных РА, по сравнению с контролем, ассоциирующееся с субклиническими проявлениями атеросклероза (утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий) показано ранее [3].

Данные о связи ИБС с ранним РА немногочисленны и противоречивы. M.N. Maradit-Kremers и др. сообщили, что повышение риска ИБС и ИМ регистрировалось за 2 года до постановки диагноза РА [129,143]. Напротив, по данным двух крупных когортных исследований до развития РА риск ИБС не увеличен, при этом отмечено увеличение риска развития ИМ в течение первого года от момента постановки диагноза РА [100]. У 6 наших больных с ранним РА подтвержден диагноз ИБС, установленный ранее (до дебюта РА), у 7-ми пациентов диагноз ИБС верифицирован впервые.

В отношении ХСН у больных ранним РА также существуют немногочисленные данные. В работах зарубежных авторов показано, что риск развития ХСН присутствует еще до возникновения заболевания, повышен после дебюта РА и усугубляется наличием внесуставных проявлений РА, позитивности по РФ, повышения СОЭ; а продолжительная терапия метотрексатом снижает риск развития ХСН [138]. N.Udayakumar и соавт., выявили связь диастолической дисфункции миокарда левого желудочка с длительностью и тяжестью РА [57,189].

В нашей работе ХСН I или II ФК по NYHA диагностирована у 8 из 74 (10,8%) пациентов, систолическая СН в 2, СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ – в 6 случаях. У 5 больных причиной ХСН была ИБС, у 3 ХСН развилась на фоне длительного течения АГ.

По нашим данным структурные изменения сердца и сосудов (гипертрофия миокарда левого желудочка, АТБ в сонных артериях) встречались примерно у трети больных ранним РА. Данные по частоте субклинического поражения сердца у пациентов с ранним РА малочисленны и противоречивы. В пяти из восьми исследований (случай-контроль) толщины комплекса интима-медиа (КИМ), как маркера атеросклеротического поражения сонных артерий, наблюдалось значительное увеличение этого показателя у пациентов с длительностью РА менее 1 года [15,38, 188]. Интересно также, что одно из этих исследований показало дальнейший при-

рост АТБ с увеличением длительности РА. A.Sodergren и соавт., также показали, что у пациентов с ранним РА значения толщины КИМ были сопоставимы с контролем. Тем не менее прирост АТБ был отмечен после 18 месяцев наблюдения, что подтверждает гипотезу об ускоренном развитии атеросклеротического поражения сосудов на ранних стадиях РА [182].

В нашем исследовании увеличение количества компонентов МС ассоциировалось с частотой указанных проявлений поражения сердечно-сосудистой системы, что согласуется с данными ряда авторов [10, 126, 129].

РА является заболеванием с доказано высоким кардиоваскулярным риском [9,153]. M.N. Maradit-Kremers и соавт. показали, что риск ССО нарастает еще до появления клинических признаков РА [129]. M.E. Holmqvist и соавт. отметили резкое увеличение риска ССО уже в дебюте РА [101]. В тоже время по данным C.P.Chung и соавт., риск ССО при раннем РА не повышен и нарастает только по мере увеличения длительности заболевания и на фоне неблагоприятных реакций, обусловленных противоревматической терапией [43].

У большинства наших пациентов с ранним РА отмечался очень высокий и высокий, а также умеренный риск ССО (при наличии двух и более критериев МС), связанный с высокой частотой ТФР и их сочетанием, субклиническим поражением сердца и сосудов, а также высокой распространенностью ИБС и ХСН. Возможно, это обусловлено высокой активностью основного заболевания, а также позитивностью по РФ и АЦЦП. Как известно, развитие ССО при РА коррелирует с высоким суставным счётом, выраженностью функциональной недостаточности, наличием внесуставных проявлений, позитивностью по РФ и АЦЦП и высоким уровнем маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ-6) [91,126,196]. Низкий риск ССО чаще наблюдался у больных РА без МС.

Ожирение является неотъемлемой частью МС, на его формирование при РА оказывают влияние малоподвижный образ жизни, обусловленный функциональными нарушениями вследствие боли, воспаления и деформации суставов, прием некоторых препаратов, сопутствующие заболевания. При РА доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением достигает 63-68%, недостаток веса всего у

1-13% больных [137, 203]. По мнению ряда авторов [181, 199] «эпидемия ожирения» в последние годы повлияла на рост заболеваемости РА, так как данный признак МС увеличивает риск развития РА в 1,5-3,7 раза.

В нашей когорте ожирение, диагностированное по ИМТ, имели 27% пациентов, еще у 29,7% больных ИМТ соответствовал градации «избыточная масса тела». Больные ранним РА и избыточной массой тела и ожирением (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) имели высокую клиническую активность по индексу DAS28, значение ВАШ, уровни острофазовых показателей (СОЭ, СРБ).

Кроме измерения антропометрических параметров, таких как ИМТ и ОТ, уточнить распределение жировой ткани позволяют инструментальные методы (компьютерная или магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, денситометрия (ДРА)) [1, 14]. С помощью инструментальных методов было показано, что при РА происходит перераспределение жировой массы в организме [77,104], преимущественное ее накопление в области туловища (абдоминальное ожирение) и параллельное уменьшение объема мышечной ткани [98]. По данным J.T.Giles и соавт. [77], существовала зависимость между площадью жира на томограмме и уровнем СРБ.

В нашей когорте, при выполнении ДРА пациенты с ранним РА до получения противовоспалительной терапии имели меньшую массу мышечной ткани, по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о наличии «ревматоидной кахексии» на фоне воспалительной активности РА, что согласуется с данными работы LC Rall [161]. При проведении корреляционного анализа наблюдалась связь между массой жировой ткани и общей масс с СОЭ и СРБ у больных ранним РА.

Мы проанализировали количественный состав тела у больных РА после приема терапии и сделали вывод о разнонаправленном влиянии разных схем терапии на параметры КСТ у больных ранним РА: в группе пациентов, получающих комбинированную терапию МТ и ГИБП через 24 недели терапии отмечено повышение жировой и общей масс, при отсутствии изменений со стороны мышечной массы.

Напротив, у больных РА на фоне терапии МТ наблюдался рост мышечной массы, при отсутствии изменений общей, жировой масс.

Наши данные согласуются с работой Engvall и соавт.[62], которые проанализировали КСТ методом ДРА у 40 больных ранним РА (длительность болезни менее 5-ти месяцев). Авторы отметили повышение массы жировой ткани после терапии в течение двух лет ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаб).

Провоспалительные цитокины способны влиять на продукцию жировой тканью АЦК, имеющих паракринный, аутокринный, эндокринный механизмы действия и участвующих в метаболизме липидов, гомеостазе глюкозы, процессах воспаления, свертывания, иммунитета, ангиогенеза, опухолевого роста и др [3]. Один из таких АЦК, адипонектин имеет антиатеросклеротические свойства, увеличивает чувствительность тканей к инсулину [121]. При ожирении, СД, ИБС уровень адипонектина снижен. Лептин подавляет аппетит и регулирует массу тела, но при ожирении его концентрация нарастает, так как появляется резистентность к нему [131]. Отношение лептин/адипонектин (Л/А) строго коррелирует с результатами эугликемического клэмп-теста и в настоящее время расценивается как один из наиболее достоверных маркеров инсулинорезистентности (ИР) [66].

Роль адипонектина и лептина при РА до конца не ясна. В нескольких работах, в том числе в нашей, концентрация адипонектина в сыворотке крови была выше у пациентов с РА, чем в группе контроля без воспалительных заболеваний суставов, сходной по полу и возрасту [164]. В то же время существуют сведения о том, что у больных РА уровень данного АЦК ниже или сопоставим с таковым у здоровых доноров [3]. По данным В. Targojska-Stepniak и соавт. [184], концентрация адипонектина прямо зависит от длительности РА. По этим данным, концентрация адипонектина была значительно выше в группе больных с поздним РА (>10 лет), по сравнению с больными с длительностью заболевания менее двух лет. Похожие результаты получены в работе Fantuzzi G. [64].

Интересно отсутствие взаимосвязи между уровнем адипонектина и антропометрическими показателями (ОТ и ИМТ) при РА в нашем исследовании, хотя в общей популяции она четко прослеживается. Возможно, повышенное содержание

в крови адипонектина у пациентов с РА носит компенсаторный характер, так как этот АЦК способен подавлять продукцию ФНО- $\alpha$  и стимулировать экспрессию ИЛ-10 макрофагами, проявляя противовоспалительные свойства. Косвенным подтверждением такого предположения является полученная нами обратная корреляция между уровнем адипонектина и СОЭ. С другой стороны, адипонектин индуцирует в хондроцитах и синовии действие провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ [6]. По данным ряда авторов [3,7], с увеличением концентрации адипонектина ассоциировалось рентгенологическое прогрессирование РА, а в работе Ehling A. и соавт. – более высокая активность РА по DAS28 [60].

Отрицательная корреляционная связь между адипонектином и СОЭ, полученная в данном исследовании, совпадает с работой Gonzales-Gay M.A.[85] и Targonska-Stepniak B.[184]. В указанных работах также выявлена связь между адипонектином, СРБ, некоторыми компонентами МС (ИМТ, ИА, уровнями ХС, ХС ЛВП, глюкозы).

Лептин, по-видимому, обладает исключительно провоспалительными свойствами. Он стимулирует выработку ИЛ-8 в хряще и синовиальных фибробластах, приводя к миграции в воспаленный сустав нейтрофилов, Т-клеток, базофилов, макрофагов [121]. В отличие от результатов [167] в нашем исследовании уровень лептина в сыворотке крови оказался ниже у пациентов с РА, чем в контроле. Кроме того, существовала корреляция концентрации лептина и СОЭ. D.Xibille-Friedmann и соавт. [204] обнаружили взаимосвязь между увеличением уровня лептина и DAS28, а также ИЛ-17. По другим данным, активность РА не ассоциировалась с высоким содержанием этого АЦК [185].

Мы оценили также соотношение Л/А, отражающее наличие ИР, которому в настоящее время отводится ключевая роль в развитии МС. В нашей когорте у больных РА показатель Л/А был ниже, чем в контроле, и, как и концентрация лептина, зависел от объема жировой ткани (ОТ и ИМТ). Также отмечалась корреляция между Л/А и СОЭ, но не активностью РА. Ранее была продемонстрирована зависимость другого расчетного индекса ИР (НОМА-ИР) и МС от DAS28, уров-

ней СОЭ, СРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и функциональных нарушений (индекса НАQ) [23,131].

По результатам нашей работы отмечено, что 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.

В нашем исследовании впервые проведена комплексная оценка динамики ТФР ССЗ у больных ранним РА на фоне монотерапии МТ и его комбинации с ГИБП. Через 6 месяцев показано достоверное увеличение уровня ОХС, ХС ЛНП и ХСЛВП параллельно со снижением концентрации СРБ, СОЭ со сходной амплитудой изменений среди пациентов, получающих монотерапию МТ и МТ+ГИБП. Несмотря на увеличение концентрации ОХС и ХСЛНП, отмечено достоверное снижение так называемого «индекса атерогенности» (ИА)-соотношения ОХС/ХС ЛПВП. Результаты Фрамингемского исследования продемонстрировали, что соотношение ОХС/ХС ЛВП является лучшим предиктором ИБС, чем уровень ХС ЛНП или ОХС в отдельности [108]. Наши данные сходны с результатами, полученными в ходе слепого,рандомизированного исследования «TEAR»[142]. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с ранним активным РА, не получавших ранее БПВП/ГИБП, отмечено сопоставимое повышение уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП примерно на 30% и снижение ИА через 6 месяцев на фоне монотерапии МТ, комбинированной терапии МТ+этанерцепт или МТ+сульфасалазин+гидроксихлорохин. Более выраженное повышение уровня липидов среди пациентов с ранним РА в исследовании TEAR может быть обусловлено высоким числом больных, получающих ГК перорально (до 48%), в то время как пациенты в нашем исследовании пероральные ГК не получали.

Наши результаты также согласуются с данными исследования «COBRA», продемонстрировавшими повышение всех показателей липидного спектра крови и одновременное снижение ИА у пациентов с РА после начала агрессивного лечения БПВП [30]. Таким образом, изменения липидного спектра после начала эф-

фективной терапии РА (включая монотерапию МТ) скорее связаны не с видом лечения, а со снижением активности заболевания. Показано, что у больных с высокой активностью РА уровни ОХС и ХС ЛПНП ниже, чем в общей популяции и обратно коррелируют с концентрацией маркеров воспаления [35,41]. В условиях высокой активности воспаления при РА «благоприятный» липидный профиль (низкие значения ОХС, ХС ЛПНП) ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых событий («липидный парадокс») [138], поэтому повышение показателей липидного спектра крови сразу после начала лечения может отражать «нормализацию» уровня липидов до значений перед началом РА.

По результатам нашей работы разница показателей частоты МС между группами составляла: 37% против 10%,  $p=0,007$ ), более выраженное в группе монотерапии МТ, чем в группе комбинированной терапии (МТ+ГИБП). Согласно данным Toms и соавт.[187], использование метотрексата при РА независимо от других факторов, почти в 2 раза снижало относительный риск развития МС. Другие базисные препараты не оказывали подобного эффекта, что позволило сделать вывод о наличии у метотрексата («золотого стандарта» лечения РА) дополнительного специфического, не противовоспалительного механизма действия.

Роль дислипидемии в развитии ИБС и ССО при РА остается неясной. По данным одномоментных исследований гиперлипидемия важный ТФР ССЗ при РА [35], в тоже время результаты проспективных исследований либо не подтверждают эти данные, либо показывают, что развитие ССО определяется не уровнем ОХС и ХС ЛПНП, а гипертриглицеридемией [171, 105]. Это может быть связано с тем что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений системы транспорта холестерина крови и приводит к изменению не только количественных, но и качественных показателей липидного спектра [73]. Требуется дальнейшее изучение вклада нарушений системы транспорта холестерина крови в развитии ССО при РА, особенно на фоне терапии БПВП и ГИБП.

Нами отмечено повышение ИМТ у больных РА после 6 месяцев терапии. Это согласуется с данными MS Jurgens и соавт., которые продемонстрировали увеличение ИМТ у больных ранним РА на фоне снижения активности заболева-



ния к 6 месяцу, независимо от проводимой терапии (МТ или МТ+ГК). [107]. По данным G.Westhoff и соавт. повышение ИМТ $>30\text{кг}/\text{м}^2$  у больных ранним РА ассоциировалось с менее выраженным рентгенологическим прогрессированием, чем у пациентов с ИМТ $<25\text{кг}/\text{м}^2$  за счет более высокой активности РА у последних [200]. В этой связи представляет интерес парадоксальная взаимосвязь ИМТ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. Высокий ИМТ оказывал протективное действие при условии низкого СОЭ, а дефицит ИМТ, отражающий тяжесть РА, являлся фактором риска сердечно-сосудистой летальности [63]. Однако, в 9-летнем проспективном исследовании BARFOT показано увеличение ИМТ у больных ранним РА с 25,4 до 26  $\text{кг}/\text{м}^2$  [18]. Повышение ИМТ $>28\text{кг}/\text{м}^2$  являлось независимым фактором риска тяжелого течения РА (высокой активности заболевания, короткой ремиссии, высоких значений HAQ), ускоренного развития ССО и СД.

Пациенты с РА могут иметь нормальный или даже низкий ИМТ, но при этом потеря мышечной ткани зачастую компенсируется за счет увеличения общей доли жировой ткани [26, 161], поэтому требуется дальнейшее изучение нарушений жирового обмена на фоне терапии БПВП, ГИБП и уточнения нормальных границ ИМТ для больных РА.

В нашей работе проведено сравнение параметров КСТ у больных РА с группой контроля, которое свидетельствует о наличии ревматоидной кахексии, проявляющейся в снижении «тощей» массы на фоне воспалительной активности РА, что совпадает с данными других исследований [161]. 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. По данным A Stavropoulos-Kalinoglou и соавт., учитывая перераспределение жировой и

мышечных масс при РА, было предложено снизить градации ИМТ избыточной массы тела и ожирения от 23 до 28 кг/м<sup>2</sup> [179].

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 [77, 104, 179].

Ряд авторов (Laurberg T., Nagashima T. et al.) проанализировали влияние противоревматической терапии на уровень адипокинов. Laurberg и соавт. [123], сравнили уровень адипонектина в сыворотке крови у больных ранним РА, не получающих базисную противовоспалительную терапию (БПВП), с поздним РА, ОА и контролем. Концентрация адипонектина была значительно выше в контроле, чем при РА. Кроме того, у пациентов с длительным течением РА, принимающих МТХ, отмечено 13% увеличение уровня адипонектина. В исследовании Nagashima и соавт. [140] различий по уровню адипонектина в группе больных РА и контролем не выявлено, в тоже время у женщин с РА на фоне приема ингибиторов ФНО- $\alpha$ , выявлено увеличение данного адипокина.

Klaasen и соавт., спустя 16 недель терапии адалимумабом, не отметили изменений уровня лептина в сыворотке крови у больных РА [115].

По данным нашего исследования, через 24 недели терапии уровни АЦК в двух группах изменялись: концентрация адипонектина снижалась, лептина – повышалась. В группе пациентов с РА, получающих комбинированную терапию МТ и ГИБП, через 24 недели уровень адипонектина был ниже, а лептина выше, по сравнению с больными на монотерапии МТ. Напротив, данные авторов M Корес-Medrek и IL Engvall, показывают повышение уровня лептина и объема жировой ткани после получения в течение 2х лет комбинированной терапии метотрексатом и инфликсимабом [118, 62].

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ранним РА до назначения противовоспалительной терапии частота МС (критерии IDF) выше, чем в контроле – 44% (относительный риск – 2,6). Компоненты МС: гипергликемия (ОР=3,4) и гипоальфахолестеринемии (снижения уровня ХС ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин; <1,3 ммоль/л у женщин) (ОР=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 объемом талии ( $r=0,3$ ) 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 метаболического синдрома, наблюдалось увеличение частоты клинических (ИБС –27%, ХСН–18%) и субклинических (гипертрофия миокарда левого желудочка – 58%, наличие атеросклеротических бляшек –75%, утолщение КИМ – 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 снижение активности заболевания, ассоциировалось с уменьшением ОТ на 2,3%, ХС ЛПВП на 21%; снижением индекса атерогенности 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 недели 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%, индекса атерогенности – на 42%; напротив, комбинированная терапия МТ и генно-инженерными биологическими препаратами ассоциировалась со снижением частоты МС – на 10%, АО – на 12%, гипертриглицеридемии – на 10%, индекса атерогенности 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 ИР) 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

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

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

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

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Аникин, С.Г.* Современный взгляд на проблему кахексии и саркопении при ревматоидном артрите / С.Г.Аникин, Н.В. Торопцова // Научно-практическая ревматология. —2012.—Т. 53.—№4.— С. 73–79.
2. *Горбунова, Ю.Н.* Кардиоваскулярный риск у больных ранним РА до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) / Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 4. — С. 381–387.
3. *Горбунова, Ю.Н.* Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) / Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — №4. — С. 391–395.
4. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.—2007.—№6 (прил.2).—С.1–26.
5. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Российское кардиологическое общество.—2017.—С.6–112.
6. *Кондратьева, Л.В.* Метаболический синдром при ревматоидном артрите / Л.В. Кондратьева [и др.] // Научно-практическая ревматология.—2013.—Т.51.—№3.—С.302-312.
7. *Кондратьева, Л.В.* Роль жировой ткани при ревматоидном артрите / Л.В. Кондратьева [и др.] // Клиническая медицина.—2014.—№6.—С.62-67.
8. *Новикова, Д.С.* Клиническое значение оценки variability ритма сердца у больных ревматоидным артритом / Д.С. Новикова [и др.] // Клиническая медицина.— 2009.—№1.—С.27–32.
9. *Попкова, Т.В.* Атеросклероз при ревматических заболеваниях / Т.В. Попкова [и др.] // В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М., Геотар-Медиа.— 2010.—С.678-702.

10. *Попкова, Т.В.* Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология.– 2009.– №3.–С.4 – 11.
11. *Попкова, Т.В.* Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова [и др.] // Терапевтический архив.– 2007.–Т.79.–№5.–С.9–15.
12. *Попкова, Т.В.* Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова [и др.] // Терапевтический архив.– 2007.– Т.79.–№5.–С.9–15.
13. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации. Сборник /Под. ред. Р.Г. Оганова // 2-е издание. Москва.– Силицея-Полиграф.– 2009.–С. 292 - 332.
14. *Суляева, Н.М.* Возможности лучевых методов исследования в диагностике висцерального ожирения / Н.М. Суляева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины.– 2010.–№5.–С.121–128.
15. *Ahmed, H.M.* Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis / H.M. Ahmed, M. Youssef, Y.M. Mosaad // Clinical rheumatology.– 2010.– Vol.29.– №11.– P. 1237–1243.
16. *Aho, K.* When does rheumatoid disease start / K. Aho, T. Palosuo, V. Rau-nio // Arthritis and rheumatism. – 1985.– Vol.28.– №5.– P. 485–489.
17. *Ahonen, T.M.* The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome / T.M. Ahonen [et al.] // Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases.– 2012.– Vol.22.– №3.– P. 285–291.
18. *Ajeganova, S.* Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset / S. Ajeganova, M.L. Andersson, I. Hafstrom // Arthritis Care Research.– 2013.– Vol.65.– №1.–P.78-87.

19. *Ajuwon, K.M.* Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPAR gamma 2 expression in adipocytes / K.M. Ajuwon, M.E. Spurlock // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology.* – 2005.– Vol.288.– №5. – P.1220–1225.

20. *Alberti, K.* Harmonizing The Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement Of The International Diabetes Federation Task Force On Epidemiology And Prevention; National Heart, Lung, And Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; And International Association For The Study Of Obesity/ K. Alberti [et al.] // *Circulation.*– 2009.– Vol. 120.– № 16.– P. 1640–1645.

21. *Alberti, K.* The metabolic syndrome—a new worldwide definition / K. Alberti [et al.] // *Lancet.*– 2005.–Vol. 366.– № 9491.–P.1059–1062.

22. *Allanore, Y.* Effects of repeated infliximab therapy on serum lipid profile in patients with refractory rheumatoid arthritis/ Y. Allanore [et al.] // *Clinica chimica acta.* – 2006.– Vol.365.– №1 – P.143-148.

23. *Anders, H.J.* Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis / H.J. Anders [et al.] // *Metabolism.* –1999.– Vol.48.– №6.–P.745–748.

24. *Arslan, S.* Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease / S.Arslan [et al.] // *Clinical rheumatology.*– 2006.– Vol.25.– №3.–P. 294–299.

25. *Ash-Bernal, R.* The cardio metabolic syndrome and cardiovascular disease / R. Ash-Bernal, L.R. Peterson // *Journal of the cardiometababolic syndrome.* – 2006.– Vol.1.– №1.–P. 25–28.

26. *Baker, J.F.* Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis / J.F. Baker [et al.] // *Arthritis Care Research.*– 2014.– Vol.66.– №11.–P. 1612–1618.



27. *Bartfai, T.* Adipose tissue as a modulator of clinical inflammation: does obesity reduce the prevalence of rheumatoid arthritis / T. Bartfai, J. Waalen, J.N. Buxbaum // *Journal of rheumatology*. – 2007. – Vol.34 – №3. – P.488-492.
28. *Bass, K.M.* Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women / K.M. Bass [et al.] // *Archives of internal medicine*. –1993.– Vol.153.– №19.–P.2209–2216.
29. *Benetos, A.* All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome / A. Benetos [et al.] // *American journal of cardiology*.– 2008.– Vol.102.– №2.–P.188–191.
30. *Boers, M.* Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis / M. Boers [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*.– 2003.– Vol.62.– №9.– P. 842–845.
31. *Bokarewa, M.* Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties / M. Bokarewa [et al.] // *Journal of immunology*.– 2005.–Vol.174.– №9.– P. 5789-5795.
32. *Bonora, E.* Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck study / E. Bonora [et al.] // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. –2003.– Vol.27– №10.– P.1283–1289.
33. *Book, C.* Early rheumatoid arthritis and body composition / C. Book [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*.– 2009.– Vol.48.– №9.–P.1128-1132.
34. *Boulton, J.G.* Unstable diabetes in a patient receiving anti-TNF -alpha for rheumatoid arthritis / J.G. Boulton, J.T. Bourne // *Rheumatology (Oxford)*.– 2007.–Vol. 46.– № 1.– P.178–179.
35. *Boyer, J.F.* Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis / J.F. Boyer [et al.]// *Joint Bone Spine*.– 2011.–Vol.78.– №2.– P. 179–183.

36. *Buckland, G.* Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population / G. Buckland [et al.] // *Public Health Nutrition*. –2008.–Vol.11.– №12. – P.1372–1378.
37. *Cao, Y.* Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved /Y. Cao [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. –2009.–Vol.46.–№3.–P.413–419.
38. *Chatterjee Adhikari M.* Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study / Chatterjee [et al.] // *Semin Arthritis and Rheumatism*.– 2012.–Vol.41.–№5.–P.669–675.
39. *Chen, J.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults / J. Chen [et al.] // *Annals of Internal Medicine*.– 2004.–Vol.140.– №3.– P. 167.
40. *Choi, H. K.* Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey /H.K. Choi [et al.] // *Arthritis Care and Research*.–2007.– Vol. 57.– №.1.–P.109–115.
41. *Chung, C.P.* Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis /C.P.Chung [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol.196.–№2. – P.756-763.
42. *Chung, C.P.* Inflammation-associated insulin resistance. Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms/ C.P. Chung [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*.– 2008.–Vol. 58.–№7.–P.2105—2112.
43. *Chung, C.P.* Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis / C.P. Chung [et al.] // *Semin Arthritis and Rheumatism*.– 2012.–Vol.41.–№4.–P.535–544.
44. *Chung, C.P.* Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors / C.P. Chung [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*.– 2005.–Vol.52.–№10.–P.3045–3053.

45. *Cleeman, J. I.* Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) / J. I. Cleeman [et al.] // *Journal of the American Medical Association.*—2001.— Vol. 285.— №.19.— P. 2486–2497.
46. *Crowson, C. S.* Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease / C. S. Crowson [et al.] // *Journal of Rheumatology.*—2011.— Vol. 38.— №. 1.— P. 29–35.
47. *Crowson, C.S.* Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis / C. S. Crowson [et al.] // *Arthritis Care and Research.*— 2013.—Vol.65.—№1.—P.71–77.
48. *Da Cunha, V.R.* Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity/ V.R. Da Cunha [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology.*— 2012.—Vol.41.—№3.—P.186–191.
49. *Dąbrowski, P.* Insulin resistance and metabolic syndrome—a different image of disorders in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / P. Dąbrowski, M. Majdan // *Wiad Lek.*— 2015.—Vol.68.—№3.—P.235–241.
50. *Dahlqvist, S.R.* Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy /S.R. Dahlqvist\_[et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* —2006.— Vol.35.—№2.—P.107-111.
51. *Dao, H. H.* Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / H.H. Dao [et al.] // *Arthritis Research and Therapy.*—2010.— Vol.12.— №6.—P.218.
52. *Delavari, A.* First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for non communicable diseases of Iran / A. Delavari [et al.] // *Diabetes Care.*— 2009.—Vol.32.—№6.—P.1092-1107.

53. *Dessein, P.H.* Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study / P.H. Dessein, B.I. Joffe, A.E. Stanwix // *Arthritis and Research.*— 2002.—Vol.4.—№6.—P.12.
54. *Dessein, P.H.* Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk/ P.H. Dessein [et al.] // *Mediators Inflammation.*—2013.
55. *Dessein, P.H.* Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P.H. Dessein, M. Tobias, M.G. Veller // *Journal Rheumatology.*— 2006.—Vol.33.—№12.—P.2425–2432.
56. *Devaraj, S.* Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis from endothelial cells. Evidence for an adipose tissue-vascular loop / S. Devaraj [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008.—Vol.28.—№7.—P.1368–1374.
57. *Di Franco, M.* Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease / M. Di Franco [et al.] // *Annals of Rheumatic Diseases.*—2000.—Vol.59.—№3.—P.227–229.
58. *Dunstan, D. W.* The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian diabetes, obesity and life style study/ D. W. Dunstan [et al.] // *Diabetes Care.*—2002.— Vol. 25.— №5.—P.829–834.
59. *Ebina, K.* Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction / K. Ebina [et al.] // *Clinical Rheumatology.*— 2009.—Vol.28.—№4.—P.445–451.
60. *Ehling, A.* The potential of adiponectin in driving arthritis / A. Ehling [et al.] // *Journal of Immunology.*— 2006.—Vol.176.—№7.—P.4468–4478.
61. *Elkan, A.C.* Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study/ A.C. Elkan [et al.] // *Arthritis and Research.* —2009.—Vol.11.—№2.—P.37.
62. *Engvall, I.L.* Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumato-

id arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomized study over 21 months / I.L. Engvall [et al.] // *Arthritis Research Therapy*.— 2010.—Vol.12.—№5.—P.197.

63. *Escalante, A.* Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation / A. Escalante, R.W. Haas, I. del Rincon // *International Medicine*. 2005.—Vol.165.—№14.—P.1624–1629.

64. *Fantuzzi, G.* Adiponectin and inflammation: consensus and controversy / G. Fantuzzi [et al.] // *Journal Allergy Clinical Immunology*.— 2008.—Vol.121.—№2.—P.326–330.

65. *Ferraccioli, G.* Body weight and response to biologics in RA and spondyloarthritis. Obesity reduces the rate of remission-response / G. Ferraccioli [et al.] // *The GISEA registry [abstract]. Annals of Rheumatic Diseases*.— 2010.—Vol.69.—№3.—P.675.

66. *Finucane, F.M.* Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals / F.M. Finucane [et al.] // *Diabetologia*.— 2009.—Vol.52.—№11.—P.345–349.

67. *Fiuza, M.* Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk—results from the VALSIM Study / M. Fiuza [et al.] // *Cardiology*.— 2008.—Vol.27.—№12.—P.1531–1537.

68. *Ford, E.* Risks for All-Cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome a summary of the evidence / E. Ford [et al.] // *Diabetes Care*.— 2005.—Vol.28.—№—P.1769–1778.

69. *Ford, E.S.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *JAMA*.— 2002.—Vol.287.—№3.—P.356–359.

70. *Fruebis, J.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice / J. Fruebis [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*.— 2001.—Vol.98.—№4.—P.2005–2010.

71. *Galic, S.* Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg // *Molecular and Cellular Endocrinology*. –2010.– Vol.316.–№2.–P.129–139.
72. *Gallagher, E.J.* The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes / E.J. Gallagher, D. LeRoith, E. Karnieli // *Medical Clinics of North America*.– 2011.– Vol. 95.– № 5.– P. 855–873.
73. *Garcia-Gomez, C.* Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship / C. Garcia-Gomez [et al.] // *World Journal of Orthopedics*.–2014.–Vol.5.–№3.–P.304–311.
74. *Genuth, S.* Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus / S. Genuth, K.G. Alberti, P. Bennett // *Diabetes Care*.–2003.– Vol. 26.–№11.– P. 3160–3167.
75. *Georgiadis, A.N.* Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study /A.N. Georgiadis [et al.] // *Arthritis Reseach Therapy*.– 2006.–Vol.8.–№3.–P.82.
76. *Georgiadis, A.N.* Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients /A.N. Georgiadis [et al.] // *Semin Arthritis Rheumatology*. –2008.–Vol.38.–№1.–P.13–19.
77. *Giles, J.T.* Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis. Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics / J.T. Giles [et al.] // *Arthritis Rheumatology*.– 2010.–Vol.62.–№11.–3173–3182.
78. *Giles, J.T.* Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis / J.T. Giles, D.M. van der Heijde, J.M. Bathon // *Annals of the Rheumatic Diseases*.– 2011.–Vol. 70.–№9.– P.1562—1568.
79. *Gomez, R.* Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes / R. Gómez [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*.– 2011.–Vol.70.–№11.–P.2052–2054.
80. *Gómez, R.* Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes / R. Gómez [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*.– 2011.–Vol.70.–№11.–P.2052–2054.

81. *Gonzalez-Gay, M. A.* Anti-TNF- $\alpha$  therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis // M.A. Gonzalez-Gay [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*.– 2009.–Vol. 27.–№2.–P.222–228.

82. *Gonzalez-Gay, M.A.* Antitumor necrosis factor- $\alpha$  blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*.– 2006.–Vol.24.–№1.–P.83–86.

83. *Gonzalez-Gay, M.A.* Anti-TNF- $\alpha$  therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*.– 2008.–Vol.26.–№2.–P.311-316.

84. *Gonzalez-Gay, M.A.* Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis / M.A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin // *Semin Arthritis and Rheumatism*.– 2005.–Vol. 35.–№1.–P.8—17.

85. *Gonzalez-Gay, M.A.* High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*.– 2008.–Vol.26.–№4.–P.596–603.

86. *Gonzalez-Gay, M.A.* Visfatin is not associated with inflammation or metabolic syndrome in patients with severe rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF- $\alpha$  therapy / M.A. Gonzalez-Gay [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*.– 2010.–Vol.28.–№1.–P.56–62.

87. *Gonzalez-Gay, M.A.* The increased risk of ventricular diastolic dysfunction and congestive heart failure in patients with rheumatoid arthritis is independent of the duration of the disease / M.A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez- Juanatey, J. Martin // *Semin Arthritis and Rheumatism*.– 2005.–Vol.35.–№2.–P.132–133.

88. *Gonzalez-Juanatey, C.* Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab / C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*.– 2006. – Vol. 24.– №3.– P. 309–312.

89. *Gonzalez-Juanatey, C.* Anti-TNF-alpha-adalimumab therapy is associated with persistent improvement of endothelial function without progression of carotid intima-media wall thickness in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapy / C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // *Mediators of Inflammation*.– 2012.– №8.–Article ID674265.

90. *Goodson, N.I.* Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients / N.I. Goodson, N.J. Willes, N.C. Lunt // *Arthritis and Rheumatism*.– 2002.–Vol.46.–№8.–P.2010—2019.

91. *Goodson, N.J.* Baseline levels of Creactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort / Goodson N.J. [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*.– 2005.–Vol.52.–№8.–P.2293–2299.

92. *Gremese, E.* The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk / E. Gremese, G. Ferraccioli // *Autoimmunity Reviews*.– 2011.–Vol.10.– №10–P.582–589.

93. *Grundy, S.M.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/NationalHeart, Lung, and Blood Institute scientific statement / S.M. Grundy [et al.] // *Circulation*.– 2005.–Vol.112.–№17.–P.2735–2752.

94. *Gualillo, O.* The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical Perspectives / O. Gualillo [et al.] // *Trends in Cardiovascular Medicine*. - 2007. – Vol.17. – №8. – P.275-283.

95. *Hamaguchi, M.* The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi [et al.] // *Annals of Internal Medicine*.– 2005.–Vol.143.–№10.–P.722.

96. *Hannawi, S.* Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation / S. Hannawi [et al.] // *Arthritis and Reseach Therapy*.– 2007.–Vol.9.–№6.–P.116.

97. *Harle, P.* No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumor necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid



arthritis / P. Harle [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*.—2006.—Vol.65.—№7.—P.970–971.

98. *Hattori, Y.* Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells / Y. Hattori [et al.] // *Diabetologia*.—2003.—Vol.46.—№11.—P.1543–1549.

99. *Hizmetli, S.* Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis / S. Hizmetli [et al.] // *Rheumatol Int* 2007.—Vol.27.—№4.—P.335–338.

100. *Holmqvist, M.E.* No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts / M.E. Holmqvist [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*.—2009.—Vol.60.—№10.—P.2861–2869.

101. *Holmqvist, M.E.* Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006 // M.E. Holmqvist [et al.] // *Journal International Medicine*.—2010.—Vol.268.—№6.—P.578–585.

102. *Humphreys, J.H.* Association of morbid obesity with disability in early inflammatory polyarthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register / J.H. Humphreys [et al.] // *Arthritis Care Reseach*.—2013.—Vol.65.—№1.—P.122–126.

103. *Hwang, L.* Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan / L. Hwang, C. Bai, C. Chen // *Journal of the Formosan Medical Association*.—2006.—Vol.105.—№8.—P.626–635.

104. *Inaba, M.* Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis / M. Inaba [et al.] // *Journal of the Rheumatology*.—2007.—Vol.34.—№2.—P.290–295.

105. *Innala, L.* Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study / L. Innala [et al.] // *Arthritis Reseach Therapy*.—2011.—Vol.13.—№4.—P.131.

106. *Ip, M. S.M.* Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance / M.S.M. Ip [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.– 2002.–Vol. 165.–№5.–P.670–676.

107. *Jurgens, M.S.* Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity / M.S. Jurgens, J.W. Jacobs, R.Geenen // Arthritis Care Reseach (Hoboken).–2013.–Vol.65.–№1.–P.88–93.

108. *Kannel, W.B.* Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease / W.B. Kannel, P.W. Wilson // American Heart Journal. 1992.–Vol.124.–№3.–P.768–774.

109. *Karimi, M.* The frequency of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and in controls / M. Karimi [et al.] // International Journal of Rheumatic Diseases.– 2011.–Vol.14.–№3.–P.248–254.

110. *Karvounaris, S. A.* Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study / S. A. Karvounaris [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases.– 2007.–Vol. 66.–№1.–P.28–33.

111. *Kassi, E.* Metabolic syndrome: definitions and controversies / E. Kassi [et al.] // BMC medicine.– 2011.– Vol. 9.– № 1.– P. 48.

112. *Kim, K.-Y.* Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity / K.-Y. Kim [et al.] // Journal of Immunology.– 2006.–Vol.176.–№10.–P.5958–5964.

113. *Kiortsis, D.N.* Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis ant ankylosing spondylitis / D.N. Kiortsis [et al.] // Journal of Rheumatology.– 2006.–Vol.33.–№5.– P.921-923.

114. *Kiortsis, D.N.* Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / D.N. Kiortsis [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases.– 2005.–Vol.64.–№5.–P.765–6.

115. *Klaasen, R.* Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis / R. Klaasen [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*.—2011.—Vol.63.—№2.—P.359–364.

116. *Klarenbeek, N.B.* Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial / N.B. Klarenbeek [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*.—2010.—Vol.69.—№7.—P.1342–1345.

117. *Klein-Wieringa, I.R.* Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis / I.R. Klein-Wieringa [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*.—2011.—Vol.63.—№9.—P.2567—2574.

118. *Kopec-Medrek, M.* Plasma leptin and neuropeptide Y concentrations in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab, a TNF- $\alpha$  antagonist / M. Kopec-Medrek [et al.] // *Rheumatology International*.—2012.—Vol.32.—№11.—P.3383–3389.

119. *Kozan, O.* Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults / O. Kozan [et al.] // *Eur Journal of Clinical Nutrition*.—2007.—Vol.61.—№4.—P.548-553.

120. *Kremers, H.M.* High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study / H.M. Kremers [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*.—2008.—Vol.58.—№8.—P.2268–2274.

121. *Krysiak, R.* The role of adipokines in connective tissue diseases / R. Krysiak, G. Handzlik-Orlik, B. Okopien // *European Journal of Nutrition*.—2012.—Vol.51.—№5.—P.513–528.

122. *La Montagna, G.* Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis / G. La Montagna [et al.] // *Diabetes and Vascular Disease Research*.—2007.—Vol.4.—№2.—P.130–135.

123. *Laurberg, T.B.* Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls / T.B. Laurberg [et al.] // *Journal of Rheumatology*.—2009.—Vol.36.—№9.—P.1885–1891.

124. *Lee, S.* Is the frequency of metabolic syndrome higher in South Korean women with rheumatoid arthritis than in healthy subjects / S. Lee [et al.] // *Korean Journal of Internal Medicine.*— 2013.—Vol.28.—№2.—P.206–215.

125. *Lee, Y.H.* Circulating leptin level in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity: a meta-analysis / Y.H. Lee , S.C. Bae // *Z Rheumatology.*— 2016.— Vol.75.—№10.—P.1021-1027.

126. *Lopez-Longo, F.J.* Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis / F.J. Lopez-Longo [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.*— 2009.—Vol.61.—№4.—P.419–424.

127. *Manolio, T.A.* Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop / T.A. Manolio [et al.] // *Annals of Epidemiology.*— 1992.— Vol.2.—№1-2.—P.161–176.

128. *Maradit-Kremers, H.* Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.*— 2005.—Vol.52.—№2.—P.402–411.

129. *Maradit-Kremers, H.* Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.*— 2005.—Vol.52.—№3.—P.722–732.

130. *Marcora, S.M.* Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis / S.M. Marcora [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition.* —2006.—Vol.84.—№6.—1463-1472.

131. *Martin, S.S.* Leptin resistance. A possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease / S.S. Martin, A. Qasim, M.P. Reilly // *Journal of the American College Cardiology.*— 2008.—Vol.52.—№15.—P.1201–1210.

132. *Metsios, G.S.* Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia / G.S. Metsios [et al.] // *Rheumatology (Oxford).*—2007.—Vol.46.—№12.—P.1824–1827.

133. *Metsios, G.S.* Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease / G.S. Metsios [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*.– 2009.–Vol.27.–№9.–P.91–94.

134. *Meune, C.* Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune [et al.] // *Rheumatology*.– 2009.–Vol.48.–№1.–P.309–313.

135. *Mok, C.C.* Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis / Mok C.C. [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2011.–Vol.63.– №2.– P.195–202.

136. *Mottillo, S.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and metaanalysis / S. Mottillo [et al.] // *Journal of the American College Cardiology*.– 2010.–Vol.56.– №14.–P.1113–1122.

137. *Munro, R.* Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response / R. Munro, H. Capell. // *Annals of the Rheumatic Diseases*.– 1997.–Vol.56.–№5.–P.326–329.

138. *Myasoedova, E.* Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*.– 2011.–Vol.70.–№3.–P.482–487.

139. *Myasoedova, E.* The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure / E. Myasoedova [et al.] // *Journal of Rheumatology*.– 2011. – Vol.38.– №8.– P.1601– 1606.

140. *Nagashima, T.* Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis / T. Nagashima [et al.] // *Journal of Rheumatology*.– 2008.–Vol.35–№5.–P.936–938.

141. *Naranjo, A.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al.] // *Arthritis Reseach Therapy*.– 2008.–Vol.10.–№ 2.–P.30.

142. *Navarro-Millan, I.* Changes in lipoproteins associated with treatment with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the TEAR trial / Navarro-Millan I. [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.*—2013.—Vol.65.—№6.—P.1430–1438.

143. *Nicola, P.J.* The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years / P.J. Nicola [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.*—2005.—Vol.52.—№2.—P.412–420.

144. *Nilsson, P.M.* The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in nondiabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions / P.M. Nilsson, G. Engstrom, B. Hedblad // *Diabetic Medicine.* —2007.—Vol.24.—№5.—P.464–472.

145. *Oguz, F.M.* The effect of inlliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / F.M. Oguz, A. Oguz, M. Uxunlulu // *Acta Clinica Belgica.*—2007.— Vol.62.—№4.—P.218-222.

146. *Olama, S.M.* Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion / S.M. Olama, M.K. Senna, M. Elarman // *Rheumatology International.*—2012.— Vol.32.—№3.—P.683–690.

147. *Pamuk, O.N.* Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis / O.N. Pamuk, E. Unlu, N. Cakir // *Journal of Rheumatology.*—2006.—Vol.33.—№12.—P.2447–2452.

148. *Panoulas, V.F.* Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* 2007.—Vol.46.— №9.—P.1477–1482.

149. *Panoulas, V.F.* Hypertension in rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas [et al.] // *Rheumatology (Oxford).*—2008.—Vol.47.— №9.—P.1286–1298.

150. *Park, Y.W.* The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 / Y.W. Park [et al.] // *Archives of internal medicine.*—2003.—Vol.163.—№4.—P.427–436.

151. *Parra-Salcedo, F.* Prevalence, incidence and characteristics of the metabolic syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: the complex relationship between MetS and disease activity / F. Parra-Salcedo [et al.] // *Arthritis research and Therapy.*— 2015.—Vol.17.—P.34.

152. *Pasquali, R.* The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment / R. Pasquali [et al.] // *Clinical Endocrinology.*— 1999.—Vol.50.—№ 4.— P. 517–527.

153. *Peters, M.J.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» / M.J. Peters [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.*— 2010.—Vol.69.—№2.—P.325–331.

154. *Peters, M.J.* Lack of effect of TNF blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two independent prospective studies / M.J. Peters [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.*— 2010.—Vol.69.—№9.—P.1687–1690.

155. *Peters, M.J.* Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis / M.J. Peters [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.*— 2007.—Vol.66.—№7.—P. 958 –961.

156. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series.— 1995.—Vol.854.— №1.—P.452.

157. *Popa, C.* Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis / C. Popa [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.*— 2007.—Vol. 66.— № 11.—P.1503–1507.

158. *Popa, C.* Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis / C. Popa [et al.] // *Journal of Rheumatology.*— 2009.—Vol.36.— №4.—P.724–730.

159. *Prasad, H.* Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications / H. Prasad [et al.] // *Postgraduate medicine.*— 2012.— Vol.124.— № 1.— P.21–30.
160. *Rabin, K.R.* Adiponectin: linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences / K.R. Rabin [et al.] // *Expert Review Cardiovascular Therapy.*— 2005.—Vol.3. —№3—P.465–471.
161. *Rall, L.C.* Cachexia in rheumatoid arthritis is not explained by decreased growth hormone secretion / L.C. Rall [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.*—2002.— Vol.46.— №10.—P.2574-2577.
162. *Rho, Y.H.* Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis / Y.H. Rho [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.*— 2009.—Vol.60.—№7.—P.1906–1914.
163. *Rizzo, M.* Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naive patients with early rheumatoid arthritis / M. Rizzo [et al.] // *Atherosclerosis.*— 2009.—Vol.207.— №2.—P.502–506.
164. *Rostom, S.* Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study / S. Rostom [et al.] // *BMC Musculoskelet Disorders.*— 2013.—Vol.14.— P.147.
165. *Sahebari, M.* Investigation of the association between metabolic syndrome and disease activity in rheumatoid arthritis / M. Sahebari [et al.] // *The Scientific World Journal.*— 2011.—Vol.11.—P.1195–1205.
166. *Salazar-Paramo, M.* Serum leptin levels in patients with rheumatoid arthritis / M. Salazar-Paramo [et al.] // *Journal Clinical Rheumatology.*— 2001.—Vol.7.— №1.—P.57–59
167. *Salmenniemi, U.* Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome / U. Salmenniemi [et al.] // *Circulation.*— 2004.—Vol.110.— №25.—P.3842–3848.
168. *Santos, A.C.* Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community / A.C. Santos, H. Barros // *Diabetes and Vascular Disease Research.*— 2007.—Vol.4.— №4.—P.320-327.



169. *Schaffler, A.* Adipocytokines in synovial fluid / A. Schaffler [et al.] // Journal of the American Medical Association.—2003.—Vol. 290.—№13.—P.1709—1710.

170. *Scott, I.C.* Current limitations in the management of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / I.C. Scott [et al.] // Clinical Exp Rheumatology.— 2012.—Vol.30.—№2.—P.228–232.

171. *Semb, A.G.* Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study / A.G. Semb [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases.— 2010.—Vol.69.—№11.—P.1996–2001.

172. *Senolt, L.* Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis / L. Senolt [et al.] // Cytokine.— 2006.—Vol.35.— №5-6.—P.247–252.

173. *Seriolo, B.* Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity / B. Seriolo, C. Ferrone, M. Cutolo // Journal of the Rheumatology.— 2008.—Vol.35.—№2.—P.355–357.

174. *Seriolo, B.* Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis / B. Seriolo [et al.] // Annals of the New York Academy Sciences.— 2006.—Vol.1069.—P.414–419.

175. *Seriolo, B.* Effects of etanercept or infliximab treatment on lipid profile and insulin resistance in patients with refractory rheumatoid arthritis / B. Seriolo [et al.] // Clinical Rheumatology.— 2007.—Vol.26.—№10.—P.1799–1800.

176. *Simard, J.F.* Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older / J.F. Simard, M.A. Mittleman // Journal of Rheumatology.— 2007.—Vol.34—№3.—P.469–473.

177. *Solomon, D.H.* Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis / D.H. Solomon [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases.— 2010.—Vol.69.—№12—P.2114–2117.

178. *Soubrier, M.* Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis / M. Soubrier [et al.] // *Joint Bone Spine.*—2008.—Vol.75.—№1.— P.22 –24.

179. *Stavropoulos-Kalinoglou, A.* Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis /A.Stavropoulos-Kalinoglou [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.*—2009.—Vol.68.—№2.—P.242–245.

180. *Svenson, K.L.* Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance / K.L. Svenson [et al.] // *Metabolism.*—1988.—Vol.37.— №2—P.125–130.

181. *Symmons, D.P.* Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England / D.P Symmons [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.*— 1997.—Vol.40.— №11—P.1955–1961.

182. *Sodergren , A.* Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness / A. Sodergren [et al.] // *Arthritis Research and Therapy.*—2010.—Vol.12.— №4.—P.158.

183. *Tam, L.S.* Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis / L.S. Tam [et al.] // *Clinical Rheumatology.*—2007.—Vol.26.—№9.—P.1495–1498.

184. *Targonska-Stepniak, B.* Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis / B. Targojska-Stepniak, M. Dryglewska, M. Majdan // *Rheumatology International.*— 2010.—Vol.30.—№6.—P.731–737.

185. *Tilg, H.* Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A.R. Moschen // *Nature Reviews Immunology.* —2006.—Vol. 6.— №10.—P. 772–783.

186. *Tillin, T.* Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study / T. Tillin [et al.] // *Diabetologia.*—2005.—Vol.48.—№4.—P.649–656.

187. *Toms, T.E.* Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60-more then just an anti-inflammatory effect? A cross-sectional study / T.E. Toms [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*.– 2009.–Vol.11.–№4.–P.110.

188. *Turiel, M.* Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients / M. Turiel [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*.–2009.–Vol.48.–№7.–P.834–839.

189. *Udayakumar, N.* Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease / N. Udayakumar, S. Venkatesan, C. Rajendiran // *Singapore Medical Journal*. –2007.–Vol.48.–№6.–P.537–542.

190. *Da Cunha, V. R.* Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity / V. R. Da Cunha [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*.–2012.– Vol. 41.– №3.–P.186–191.

191. *van den Berg, R.* The METEOR initiative: the way forward for optimal, worldwide data integration to improve care for RA patients / R. van den Berg [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. –2014.–Vol.32.–№5.–P.135–140.

192. *van der Helm-van Mil, A.H.* A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis / A.H. van der Helm-van Mil [et al.] // *Annals of Rheumatic Diseases*.– 2008.–Vol.67.–№6.–P.769–774.

193. *van Halm, V.P.* Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study / V.P. van Halm [et al.] // *Annals of Rheumatic Diseases*.– 2009.–Vol. 68.–№9.–P.1395–1400.

194. *Vis, M.* Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis / M.Vis [et al.] // *Journal Rheumatology*.–2005.–Vol.32.–№2

195. *Wållberg-Jonsson, S.* Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis / S. Wållberg-Jonsson , M. Ohman , S. Rantapää-Dahlqvist // *Scandinavian Journal of Rheumatology*–. 2004.–Vol.33.–№6.–P.373-379.

196. *Wallberg-Jonsson, S.* Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset / S. Wallberg-Jonsson [et al.] // *Journal Rheumatology*.—1999.—Vol.26.— №12.—P.2562–2571.

197. *Wasko, M.C.* Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease / M.C. Wasko [et al.] // *Arthritis Care Research*.— 2011.—Vol.83.—№4.—P.512–521.

198. *Wasko, M.C.* Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis / M.C. Wasko [et al.] // *Journal of the American Medical Association*.—2007.—Vol.298.—№2.—P.187–193.

199. *Wesley, A.* Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: Results from a population-based case-control study / A. Wesley [et al.] // *Arthritis Care Research*.— 2013.—Vol.65.—№1. —P.107–112.

200. *Westhoff, G.* Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index / G. Westhoff, R. Rau, A. Zink // *Arthritis and Rheumatism*.— 2007.—Vol.56.—№11.—P.3575–3582.

201. *Wild, S.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030 / S. Wild [et al.] // *Diabetes Care*. —2004.—Vol.27.—№5.—P.1047–1053.

202. *Wolf, A.M.* Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes / A.M. Wolf [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*.—2004.— Vol.323.— №2.—P. 630–635.

203. *Wolf, F.* The effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis/ F. Wolf, K. Michaud // *Arthritis Care Research*.— 2012.—Vol. 64.— №10.—P.1471-1479.

204. *Xibille-Friedmann, D.* Two-year follow-up of plasma leptin and other cytokines in patients with rheumatoid arthritis / D Xibille-Friedmann [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*.— 2010.—Vol. 69.— №5.—P. 930—931.

205. *Yazdani-Biuki, B.* Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab / B. Yazdani-Biuki [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation.*—2004.—Vol.34.—№9.—P.641–642.

206. *Zafar, Z.A.* Frequency of metabolic syndrome in Pakistani cohort of patients with rheumatoid arthritis / Z.A. Zafar [et al.] // *Journal of the Pakistan Medical Association.* —2016.—Vol. 66.—№6.—P.671–676.

207. *Zonana-Nacach, A.* Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / A. Zonana-Nacach [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology.*— 2008.—Vol.14.—№2.—P.74–77.