

Современное состояние проблемы диагностики и лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите

А.Н. Баженов

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

Баженов А.Н. — заведующий Научным отделом ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, доктор медицинских наук.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–37–87. Факс: 8 (812) 702–37–87. E-mail: bazhenov@almazovcentre.ru (Баженов Александр Николаевич).

Резюме

Представлен обзор данных литературы о частоте и роли артериальной гипертензии (АГ) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите (РА). Результаты большинства исследований свидетельствуют о высокой частоте АГ у больных РА, которая ассоциирована с внесуставной патологией, поражением органов мишеней и реализуется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и компоненты симпатoadренальной системы и поддерживается дисфункцией эндотелия. Выявлены морфологические особенности течения АГ при РА, корреляция дисфункции эндотелия с воспалением при РА. Краткосрочная противовоспалительная терапия не влияет на индексы сосудистой функции при РА, в то время как более длительная и, особенно, терапия блокаторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или противомаларийными препаратами приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений при РА. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, лефлуномида, циклоспорина, глюкокортикоидов при РА сопровождается повышением частоты АГ, в связи с чем требуется тщательный мониторинг состояния пациентов. Обсуждается необходимость пересмотра тактики лечения АГ и контроля артериального давления при РА с учетом особенностей течения АГ и тяжести возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, ревматоидный артрит.

Current views on the diagnosis and treatment of hypertension in patients with rheumatoid arthritis

A.N. Bazhenov

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702–37–87. Fax: 8 (812) 702–37–87. E-mail: bazhenov@almazovcentre.ru (Alexandr N. Bazhenov, MD, PhD, the Head of the Scientific Department).

Abstract

The article reviews the data on the frequency and the role of hypertension (HT) in the pathogenesis of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis (RA). Most studies indicate high frequency of HT in patients with RA that is associated with extraarticular manifestations, target organ damage. HT development is implemented through angiotensin-aldosterone system, simpatoadrenal system and is supported by endothelial dysfunction. The morphological characteristics of HT in RA patients and correlation of endothelial dysfunction with inflammation in RA are identified. Short-term anti-inflammatory therapy does not affect vascular function in RA, while longer and, in particular, therapy with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) or antimalarial drugs reduce the frequency of cardiovascular complications associated with RA. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, leflunomide, cyclosporine, glucocorticoids is associated with the increased HT rate, which requires close monitoring of patients. We discuss the need for revision of the antihypertensive treatment and blood pressure control in RA patients, taking into account the particularities of hypertension and the severity of potential cardiovascular complications.

Key words: hypertension, cardiovascular diseases, risk factors, rheumatoid arthritis.

Статья поступила в редакцию: 06.07.10. и принята к печати: 07.08.10.

Ревматоидный артрит (РА) — системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим воспалительным процессом, главным образом ведущим к разрушению синовиальных мембран мелких и крупных суставов. Средняя распространенность РА в популяциях развитых стран, по последним данным, колеблется в пределах 0,5–1,0 %, а первичная заболеваемость достигает 0,02 % [1]. Согласно крупному эпидемиологическому исследованию, проведенному на территории бывшего Советского Союза в конце 70-х-начале 80-х годов прошлого столетия, распространенность РА составляла 0,42 %, а по данным выполняемой в России в настоящее время эпидемиологической программы, она соответствует 0,6 % [2]. РА — инвалидизирующее заболевание, связанное с изменением качества жизни и сокращением ее продолжительности, также известно увеличение смертности у этой категории населения в раннем периоде после начала заболевания. Среди внесуставных осложнений при РА одной из ведущих причин высокой заболеваемости и смертности является поражение сердечно-сосудистой (СС) системы [3–6]. Учитывая, что раннее вовлечение СС системы негативно сказывается на прогнозе заболевания, тщательное обследование пациентов с РА является обязательным для выявления лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а это может позволить более точно определить мероприятия долгосрочного контроля состояния здоровья данного контингента [7].

S.R. Brady с соавт. (2009) оценили относительный вклад традиционных СС факторов риска у 50 пациентов с РА и 150 лиц контрольной группы соответствующего возраста и пола. По полученным авторами данным, частота артериальной гипертензии (АГ) среди факторов риска ССЗ у больных РА не имела существенных различий по сравнению с контрольной группой. Исследователи подчеркивают важность коррекции всех устраняемых факторов риска при РА, несмотря на то, что вклад отдельного фактора может быть не столь значимым [3]. Другими авторами [8] оценен абсолютный риск ССЗ при раннем РА в 10-летнем популяционном когортном исследовании (по данным американского колледжа ревматологов, 1987) по сравнению с лицами без РА соответствующего возраста и пола. В целом абсолютный риск ССЗ у пациентов с РА был близок к данным, полученным у лиц без РА, которые были старше на 5–10 лет. Абсолютный риск ССЗ среди 60–69-летних больных РА за 10 лет возрос с 16,8 до 60,4 % при наличии таких факторов риска, как курение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет и ожирение. Среди больных РА с низким индексом массы тела абсолютный риск ССЗ вырос до 86,2 % [8]. При сравнении факторов риска ССЗ у 195 пациентов с РА и 198 лиц контрольной группы отмечено, что их распространенность в обследованных группах сопоставима, хотя частота АГ была выше в группе больных РА [9].

В масштабном исследовании проанализирована распространенность ССЗ у больных РА и связь с традиционными факторами риска ССЗ и клиническими признаками РА по программе QUEST-RA [10], которая включала 4363 пациента из 48 регионов в 15 стра-

нах: 78 % составляли женщины (средний возраст 57 лет). Среди СС факторов риска АГ составила 32 %. По мнению авторов [10], длительное использование метотрексата, сульфасалазина, лефлюномида, глюкокортикоидов (ГК) и блокаторов ФНО-альфа снижает риск ССЗ при РА. В целом отмечается высокая частота ССЗ и, особенно, АГ у больных с ревматологическими заболеваниями (РЗ), в том числе при РА [4, 11–12]. Распространенность АГ у больных РА оказалась выше, чем у населения в целом, что повышает риск развития СС событий в будущем. Было сделано заключение, что, несмотря на возможные серьезные осложнения, контроль АГ остается далеко не достаточным у населения в целом и, особенно, у больных РА [11]. Это подтверждается результатами статистического анализа данных у 624 больных РА (женщин было 72 %, средний возраст $57,0 \pm 12,5$ года) по сведениям из базы пациентов Австралийской ассоциации ревматологов. Выявлено, что у 59,5 % из них имелось по крайней мере одно сопутствующее заболевание, чаще всего это была АГ (35,7 %) [13]. По данным отечественных авторов, РА ассоциирован с СС патологией и наиболее часто — с АГ (44 % и даже 63,5 % больных) [2, 14–15]. Данные о высокой распространенности АГ при РА в пределах 52–73 % можно обнаружить в результатах крупных популяционных зарубежных исследований [16–20], хотя высокий уровень АД мог быть связан с возрастом обследованных старше 50 лет (средний возраст 51–66 лет).

Имеются сведения, что частота АГ при РА существенно выше, чем в популяции в целом [21–22]. При анализе показателей жесткости артерий увеличение скорости пульсовой волны в аорте более 12 м/с достоверно чаще выявлялось при РА, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), у женщин с РА была повышена ригидность артерий, как на периферии, так и в аорте [14]. Отмечают также, что распространенность АГ у мужчин с РА достоверно выше, чем в популяции.

Отмечено, что АГ у больных РА значительно ассоциирована с внесуставными проявлениями, которые выявляются у 32 % больных [23]. В то же время известны ревматические заболевания (РЗ), при которых частота внесуставных поражений выше, чем при РА, например, при системной красной волчанке (СКВ), и также значительно выше частота АГ [24]. Несмотря на то, что АГ является очень распространенной при РА, масштабы поражения органов-мишеней (ПОМ), вызванные АГ, остаются недостаточно изученными [12]. Авторы проанализировали распространенность и взаимосвязь ПОМ с РА. Обследован 251 пациент с РА с недиагностированным поражением СС системы и почек. Статистический анализ показал, что индексы гипертензии самостоятельно связаны с ПОМ. Считают, что необходимы дальнейшие перспективные исследования для подтверждения этих находок и изучения возможностей применения бета-блокаторов у этой группы населения [12].

В настоящее время исследованы особенности нейругуморальной регуляции АД у больных РЗ. Считается, что системный воспалительный процесс при РА ведет

к вазоконстрикции и увеличению АД через активацию рецепторов ангиотензина II типа 1, эндотелина и снижение активности NO [25]. Было выявлено, что повышение активности при РЗ сопровождается нарушением функции почек, ростом уровня ренина плазмы, что приводит к формированию АГ, реализуемой посредством активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), компонентов симпатoadреналовой системы (САС) и поддерживаемой дисфункцией эндотелия [26].

Эндотелиальная дисфункция и воспаление при РА могут способствовать неблагоприятным СС событиям [27]. Выявлено, что эндотелий-независимая сосудистая реактивность нарушена при РА и отрицательно коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ), на основании чего был сделан вывод, что пациенты с РА имеют нарушенные эндотелий-независимые микрососудистые функции, коррелирующие с воспалением. Эндотелиальная дисфункция выявлена также по данным компрессионной пробы у 57,9 % пациентов с РА без АГ и у 50 % пациентов с РА и АГ, что в целом является достоверно более частым ($p < 0,05$), чем при первичной АГ (20 %) [28]. Исследованы особенности эндотелиальной дисфункции и течения АГ у больных РА [29]. У всех больных РА выявлены увеличение жесткости сосудистой стенки, ультразвуковые признаки изменения плечевой артерии; при пробе с реактивной гиперемией наблюдали два типа реагирования артериального сосуда. Вазодилатация во время реактивной гиперемии у больных РА зависела от показателей жесткости сосудистой стенки и длительности заболевания. Отмечено, что чем старше больные РА и чем толще у них комплекс интима-медиа, тем выше АД [29].

Обнаружено, что средний объем тромбоцитов (СОТ) при РА коррелирует с повышенным уровнем АД и может быть маркером СС событий при РА [5]. Обследовано 400 пациентов с РА и 360 контрольных лиц. Выявлено значительное увеличение СОТ при РА, по сравнению с контролем ($p = 0,001$). Разница оставалась существенной после внесения коррекции по возрасту и полу. У пациентов с РА уровень АД более 140/90 мм рт. ст. был связан с высоким СОТ ($p = 0,003$). Считается, что СОТ как суррогатный маркер функции тромбоцитов может отражать высокий сосудистый риск, и необходимы дополнительные исследования роли СОТ в качестве маркера оценки риска ССЗ при РА [5].

Исследована ассоциация между уровнями мочевой кислоты (МК) сыворотки крови и выраженностью АГ при РА [30]. В общей сложности обследовали 400 пациентов с РА. Результаты данного перекрестного исследования свидетельствовали о том, что уровни МК независимо ассоциированы с АГ у пациентов с РА. Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения причин и следствий этой взаимосвязи.

Выявлены морфологические особенности течения АГ при РА [28, 31–32]. У пациентов с РА и АГ, по сравнению с больными первичной АГ, при сопоставимых уровнях АД отмечена большая выраженность гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Преобладающим типом ремоделирования миокарда ЛЖ при РА была концентрическая

гипертрофия: у 92 % пациентов с РА и сопутствующей АГ и у 33,9 % лиц с РА без АГ. Диастолическая дисфункция I типа выявлена у 65,3 % больных РА и в большинстве случаев ассоциирована с гипертрофией ЛЖ. Ряд авторов придерживается мнения, что развитие гипертрофии ЛЖ при РА обусловлено не только наличием АГ, но также тесно связано с метаболическими (гиперлипидемия, абдоминальное ожирение) и гормональными (менопауза) нарушениями, возникающими в условиях хронического аутоиммунного воспаления при РА [28]. М.Н. Olsen и соавт. (2002) считают, что эти находки имеют большую прогностическую значимость, чем выраженность гипертензивного синдрома [33]. Другими исследователями при оценке связи индекса массы тела (ИМТ) с изменяемыми факторами риска ССЗ у 378 (276 женщин) больных РА выявлено, что ИМТ самостоятельно ассоциирован с АГ ($p = 0,001$) [34]. Распространенность АГ ($p = 0,004$) существенно отличалась у пациентов нормального и избыточного веса. Делают вывод, что необходимо разработать и внедрить методику снижения веса в целях уменьшения риска развития ССЗ, в том числе АГ, у пациентов с РА.

В настоящее время проведены исследования по оценке распространенности АГ у больных РА в зависимости от генотипа. Не была найдена взаимосвязь GNB3 C825T полиморфизма и АД при РА, не было выявлено различий в частотах генотипа GNB3 C825T и аллелями между пациентами с РА и контролем. Таким образом, авторы не выявили различий уровней (САД) и диастолического АД (ДАД) в трех исследованных генотипических группах [35]. Однако ими же было отмечено, что АГ при РА связана с эндотелин-1 (ЕТ-1) локусом гена EDN1. Анализ показал аддитивный эффект гаплотипа TT rs1800541-rs5370 на АГ (2,96, 95 % ДИ: 1,28–6,86; $p = 0,011$), САД ($6,75 \pm 2,57$ мм рт. ст.; $p = 0,009$) и пульсового давления (ПД) ($4,37 \pm 2,12$ мм рт. ст.; $p = 0,040$). Была отмечена высокая распространенность ЕТ-1 у пациентов с гипертонической болезнью при РА, аналогичная тенденция наблюдалась у носителей TT гаплотипа. Был сделан вывод, что пациенты с РА носители гаплотипа TT EDN1 rs1800541-rs5370, вероятно, являются предрасположенными к АГ с повышенными САД и ПД. Авторы считают, что эти данные могут использоваться для отбора пациентов с РА в группу высокого риска развития АГ [36]. Эти же авторы в другом исследовании констатируют, что Galectin-2 (LGALS2) 3279C/T полиморфизм независимо ассоциирован с повышенным ДАД у пациентов с РА [37]. 386 пациентам с РА провели генотипирование — 272 с АГ и 114 без АГ. ДАД было значительно ниже у носителей TT, по сравнению с СС гомозиготами ($-4,11$ мм рт. ст., $p = 0,044$), что может быть использовано в качестве маркера повышенного риска будущих СС событий у пациентов с РА. Другие исследователи на 467 пациентах (345 женщин, 122 мужчины, средний возраст $61,8 \pm 13,0$ лет, средняя продолжительность болезни $16,2 \pm 12,1$ года) с РА (по АСР критериям) выявили, что комбинированное определение TNFR2 196R варианта и бета-фибриногена 455A является более сильным предиктором для АГ, чем каждого генотипа

отдельно [38]. Считается, что сочетанное определение нескольких разных гаплотипов может сопровождаться увеличением их прогностического значения для оценки риска развития ССЗ при РА.

Имеются данные, что РА сам по себе является таким же независимым фактором риска ССЗ, как диабет, АГ, дислипидемия и другие [39], и поэтому необходимо использовать те же диагностические и терапевтические подходы, которые обычно используются для первичной и вторичной профилактики осложнений у пациентов без РА с высоким риском ССЗ. Очень важно выявлять субклинические кардиологические признаки при еще бессимптомном их течении при РА для проведения адекватного долгосрочного лечения [40–41]. Выявлено, что низкая активность ревматоидного процесса (DAS) ассоциируется с невысоким АД [25]. Предполагают, что противоревматическая терапия способна снизить повышенное АД, а также риск ССЗ и смертность при РА.

Четырехнедельная противовоспалительная терапия, сопровождавшаяся снижением СРБ и скорости оседания эритроцитов, не влияла на индексы сосудистой функции у больных РА [27]. Другими авторами была проведена оценка СС риска при РЗ под влиянием противовоспалительной терапии биологическими агентами и были выявлены определенные свидетельства того, что блокаторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), снижающие острофазовый ответ, оказывают эффект в снижении СС осложнений при РА [42]. Блокаторы ФНО-альфа уменьшали жесткость аорты у пациентов с воспалительной артропатией, в том числе с РА, по данным контролируемого исследования, что в целом отражало благоприятный эффект данной терапии на риск развития ССЗ [43].

Предполагают положительный терапевтический эффект ингибиторов фосфодиэстеразы в контроле СС функций при аутоиммунных заболеваниях [44]. Известно, что увеличение уровней циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) и/или циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) ведет к снижению активности провоспалительных клеток ТН1, ослабляет экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит и экспериментальный артрит. Выявлено, что силденафил уменьшает эндотелиальную дисфункцию и сосудистое ремоделирование у пациентов с легочной АГ и рефрактерным вторичным феноменом Рейно с обратным развитием заболевания, а также обладает ренопротективным эффектом у животных. Считается [44], что имеются предпосылки для использования терапевтического потенциала этого класса препаратов при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе при РА.

Есть данные, что препараты, используемые для лечения РА, могут влиять на СС факторы риска. Считается, что глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) могут негативно влиять на СС риск, в то время как противомаларийные препараты (плаквенил, далагил) могут иметь благотворное влияние у больных РА [45]. При перекрестном анализе 169 пациентов от-

метили небольшое негативное воздействие препаратов, применяемых для лечения РА, на СС факторы риска и благотворное влияние противомаларийных препаратов на липидные профили.

Исследована проблема безопасности такого современного НПВП, как нимесулид, у больных РА [46]. В двух случаях выявлена вероятная причинно-следственная связь АГ с принимаемым препаратом, причем в одном случае повышение АД произошло на фоне антигипертензивной терапии, что позволило говорить об отрицательном взаимодействии нимесулида и гипотензивных препаратов, а во втором случае повышение АД отмечено при его исходно нормальных значениях. В обоих случаях пришлось отменить нимесулид и назначить антигипертензивные препараты или увеличить их дозу [46].

Изучены особенности суточной вариабельности АД у больных РА на фоне длительного приема преднизона, НПВП и метотрексата у 60 пациентов с клинически стабильным РА и с ранее леченной или недавно выявленной АГ (15 мужчин и 45 женщин, средний возраст больных — $58 \pm 11,3$ года) [47]. Оказалось, что у пациентов, леченных преднизоном и НПВП, чаще встречался суточный профиль по САД типа «нон-диппер» (34 %), чем у контрольной группы лиц с АГ. Пациенты, леченные метотрексатом (47 %), преднизоном (37 %) и НПВП (38 %), чаще были выраженными «дипперами» по ДАД, чем АГ-контроль.

В рамках исследования Medal авторы [48] оценили эффекты эторикоксиба и диклофенака на уровне АД у больных РА. Отмечено, что применение эторикоксиба по сравнению с диклофенаком ассоциировано с более высокой частотой увеличения АД. Считают, что в настоящее время блокаторы кальциевых каналов (КБ) изучены лучше, чем другие антигипертензивные препараты в отношении снижения повышенного АД при терапии НПВС у больных РА.

Долговременный прием ГК в средних дозах ассоциирован с развитием АГ у пациентов с РА [49]. 104 пациента, прошедшие тщательную клиническую и лабораторную оценку, были разделены на 3 группы в соответствии с дозой ГК (менее и более 7,5 мг в сутки в режиме длительного приема) и отсутствием или ограниченным приемом ГК. АГ наиболее часто выявлялась в группе длительного приема средних доз ГК по сравнению с группой, принимавшей препарат в низких дозах (70,7 и 67,3 % соответственно, $p = 0,028$). Был сделан вывод, что длительный прием ГК сопровождается очень высокой распространенностью АГ и является независимым фактором риска. Считается, что пациенты с РА при долговременном приеме средних доз ГК должны быть обследованы с целью раннего выявления АГ и обучены контролю АД [49].

Согласно данным проекта QUEST-RA, включавшего 4363 пациентов из 48 регионов в 15 странах, длительный прием метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина, ГК и биологических агентов был связан со снижением риска развития ССЗ, в том числе АГ. Было сделано заключение, что длительное использование метотрексата, сульфасала-

зина, лефлюномида, ГК и блокаторов ФНО-альфа связано со снижением риска ССЗ при РА [10].

Была проведена оценка эффекта антиревматической терапии на АД у 508 пациентов с ранним РА, получавших лекарственную монотерапию и комбинированную терапию, усиленную преднизолоном или инфликсимабом. Не выявлено статистических различий в уровнях АД у пациентов, получавших начальную монотерапию метотрексатом или инфликсимабом. Дополнительное снижение АД отметили у пациентов с РА, получивших усиление предшествующей терапии инфликсимабом [25].

Исследовали влияние циклоспорина на АД у больных РА по данным анализа рандомизированных испытаний [50]. Поиск был проведен в Кокрановском Центральном регистре контролируемых испытаний и библиографической базе данных, в том числе MEDLINE (2000–2008 гг.) и EMBASE (1980–2008 гг.). Отбор был сделан с анализом двойных слепых, рандомизированных, контролируемых испытаний, сравнивающих циклоспорин с плацебо. Отобрано 17 исследований, соответствовавших критериям включения. Результаты свидетельствуют о статистически значимом повышении АД, связанном с приемом циклоспорина: эффект при более низких дозах (1–4 мг/кг/сут.) заключался в увеличении АД в среднем на 5 мм рт. ст., а при более высоких дозах (> 10 мг/кг/сут.) — в увеличении АД в среднем на 11 мм рт. ст. Был сделан вывод, что прием циклоспорина приводит к значительному увеличению АД по сравнению с плацебо в зависимости от дозы, что увеличивает риск неблагоприятных СС событий, связанных с АГ; и поэтому ревматологи, назначающие циклоспорин, должны использовать эффективные дозы препарата у пациентов, длительно его получающих [50].

Оценена эффективность лефлюномида при РА за 10 лет, прошедших после лицензирования препарата в 1998 г., по данным двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) приема лефлюномида в течение 4 лет. Только в одном 24-месячном исследовании эффективность лефлюномида была сопоставима с таковой метотрексата и была выше, чем эффект от приема сульфасалазина. Наряду с другими побочными явлениями, была зарегистрирована АГ. Был сделан вывод, что лефлюномид является эффективным базисным средством, сопоставимым с сульфасалазином и метотрексатом, однако требуется тщательный мониторинг состояния пациентов [51].

В исследовании COBRA проанализирована выживаемость, коморбидные и суставные поражения при длительной (в течение 11 лет) комбинированной терапии у 155 пациентов с ранним РА. Сравнивали монотерапию сульфасалазином (SSZ-группа) и комбинацией низких доз преднизолона, метотрексата и сульфасалазина (COBRA-группа). Отмечено, что лечение АГ чаще было востребовано именно в группе COBRA ($p = 0,02$), однако в данной группе реже выявлялась гиперхолестеринемия, онкологические заболевания и инфекции, а также в целом была ниже смертность по сравнению с SSZ-группой [52].

Анализ последних литературных обзоров [4] позволил исследователям рекомендовать активное лечение устранимых факторов риска ССЗ, включая АГ при РА. Проанализированы ответы 285 ревматологов среднего возраста 52,8 лет (75 % мужчин) по результатам опроса для выявления факторов, влияющих на их решение проводить терапию АГ при РА. Скрининг АГ у больных РА проводили 92,8 % опрошенных ревматологов, но антигипертензивное лечение они назначали лишь 31 % пациентов с РА. Ревматологов, считающих, что для эффективного лечения АГ пациенты недостаточно часто их посещают, было в 2,2 раза больше, чем не согласных с этим утверждением (41,1 против 24,3 %; $p = 0,006$). А 33 % ревматологов не начинают регулярное лечение АГ у своих пациентов с РА, так как не верят в возможность эффективного контроля такой терапии. Авторы исследования [4] делают вывод, что для минимизации рисков ССЗ у пациентов с РА необходимо рекомендовать ревматологам пересмотреть их практику контроля АГ или способствовать (стимулировать) увеличению частоты их контактов с пациентами.

Заключение

Таким образом, существуют рекомендации тщательного обследования пациентов с РА для выявления лиц с высоким риском развития ССЗ, в том числе АГ, и для определения мероприятий по контролю состояния здоровья данного контингента больных; большинство исследований свидетельствуют о высокой частоте АГ у больных РА, которая ассоциирована с внесуставной патологией и ПОМ, реализуется через РААС, компоненты САС и поддерживается дисфункцией эндотелия; также с АГ при РА независимо ассоциированы СОТ и МК. Выявлены морфологические особенности (концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ) течения АГ при РА, корреляция дисфункции эндотелия с воспалением при РА. Считают, что сочетанное определение нескольких разных гаплотипов при генотипировании может сопровождаться увеличением их прогностического значения для оценки риска ССЗ при РА. Краткосрочная (четырёхнедельная) противовоспалительная терапия не влияет на индексы сосудистой функции при РА, более длительная и, особенно, терапия блокаторами ФНО-альфа или противомаларийными препаратами уменьшает частоту СС осложнений при РА. Назначение лефлюномида, циклоспорина, препаратов группы НПВС и, особенно, ГК при РА ассоциировано с высокой распространенностью АГ и является независимым фактором риска развития СС осложнений и требует тщательного мониторинга состояния пациентов. В то же время длительный прием комбинации препаратов из метотрексата, сульфасалазина, лефлюномида, ГК и блокаторов ФНО-альфа снижает риск ССЗ при РА, несмотря на увеличение востребованности терапии АГ у данных пациентов. Сама тактика терапии АГ и контроля АД при РА в настоящее время требуют пересмотра с учетом особенностей течения АГ при данном заболевании и тяжестью возможных СС осложнений.

Литература

1. Uhlig T., Kvien T.K. Is rheumatoid arthritis disappearing? // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64, № 1. — P. 7–10.
2. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) // *Научно-практ. ревматология.* — 2010. — № 1. — С. 50–60.
3. Brady S.R., de Courten B., Reid C.M. et al. The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36, № 1. — P. 34–40.
4. Nguyen-Oghalai T.U., Hunnicutt S.E., Smith S.T. et al. Factors that impact decision making among rheumatologists in the initiation of treatment for hypertension in rheumatoid arthritis // *J. Clin. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 13, № 6. — P. 307–312.
5. Gasparian A.Y., Stavropoulos-Kalinoglou A., Toms T.E. et al. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* — 2010. — Vol. 9, № 1. — P. 45–50.
6. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. Hypertension in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* — 2009. — Vol. 48, № 4. — P. 458.
7. Turiel M., Sitia S., Atzeni F. et al. The heart in rheumatoid arthritis // *Autoimmun. Rev.* — 2010. — Vol. 9, № 6. — P. 414–418.
8. Kremers H.M., Crowson C.S., Thorneau T.M. et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58, № 8. — P. 2268–2274.
9. Kobayashi H., Giles J.T., Polak J.F. et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37, № 4. — P. 730–739.
10. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study // *Arthritis Res. Ther.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. R30.
11. Morović-Vergles J. Cardiovascular disorders in rheumatoid arthritis // *Reumatizam.* — 2008. — Vol. 55, № 2. — P. 53–56.
12. Panoulas V.F., Toms T.E., Metsios G.S. et al. Target organ damage in patients with rheumatoid arthritis: the role of blood pressure and heart rate // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 209, № 1. — P. 255–260.
13. Briggs A.M., March L., Lassere M. et al. Baseline comorbidities in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients receiving biological therapy: data from the Australian rheumatology association database // *Int. J. Rheumatol.* — 2009. — P. 861481.
14. Никитина Н.М., Ребров А.П. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом // *Терапевт. арх.* — 2009. — № 6. — С. 29–33.
15. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии // *Научно-практ. ревматология.* — 2004. — № 4. — С. 4–9.
16. Gonzalez A., Maradit K.H., Crowson C.S. et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67, № 1. — P. 64–69.
17. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F. et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis.* — 2008. — Vol. 196, № 2. — P. 756–763.
18. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milonitis H.J. et al. Serum uric acid is independently associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis // *J. Hum. Hypertens.* — 2008. — Vol. 22, № 3. — P. 177–182.
19. Del Rincon I., Freeman G.L., Haas R.W. et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, № 11. — P. 3413–3423.
20. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31, № 5. — P. 867–874.
21. Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33, № 11. — P. 2167–2172.
22. Parodi M., Bensi L., Maio T. et al. Comorbidities in rheumatoid arthritis: analysis of hospital discharge records // *Reumatismo.* — 2005. — Vol. 57, № 3. — P. 154–160.
23. Ortega-Hernandez O.D., Pineda-Tamayo R., Pardo A.L. et al. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28, № 7. — P. 767–775.
24. Wolfe F., Michaud K., Li T., Katz R.S. Chronic conditions and health problems in rheumatic diseases: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, systemic lupus erythematosus, and fibromyalgia // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 305–315.
25. Klarenbeek N.B., Van der Kooij S.M., Huizinga T.J.W. et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 7. — P. 1342–1345.
26. Шилкина Н.П., Столярова С.А., Юнонин И.Е. и др. Особенности нейрогуморальной регуляции артериального давления у больных ревматическими заболеваниями // *Терапевт. арх.* — 2009. — № 6. — С. 37–40.
27. Foster W., Carruthers D., Lip G.Y., Blann A.D. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: effect of treatment // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37, № 4. — P. 711–716.
28. Мясоедова Е.Е., Мясоедова С.Е., Омеляненко М.Г. и др. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите в зависимости от наличия артериальной гипертонии // *Научно-практ. ревматология.* — 2007. — № 3. — С. 15–20.
29. Хусанова Д.К., Тергулов Ю.Э., Салихов И.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом // *Научно-практ. ревматология.* — 2006. — № 3. — С. 27–32.
30. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milonitis H.J. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* — 2007. — Vol. 46, № 9. — P. 1477–1482.
31. Giles J.T., Fernandes V., Lima J.A.C. et al. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis // *Arthr. Res. Ther.* — 2005. — Vol. 7, № 5. — P. 195–207.
32. Kaminski G., Makowski K., Dziuk M. et al. Degenerative valvular and left ventricle structural changes in echocardiography in patients with rheumatoid arthritis // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 2005. — Vol. 18, № 107. — P. 496–498.
33. Olsen M.H., Wachtell K., Hermann K. et al. Cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE study // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 144, № 3. — P. 530–537.
34. Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S., Panoulas V.F. et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 2. — P. 242–245.
35. Panoulas V.F., Smith J.P., Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. Lack of an association of GNB3 C825T polymorphism and blood pressure in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2009. — Vol. 31, № 5. — P. 428–439.
36. Panoulas V.F., Douglas K.M., Smith J.P. et al. Polymorphisms of the endothelin-1 gene associate with hypertension in patients with rheumatoid arthritis // *Endothelium.* — 2008. — Vol. 15, № 4. — P. 203–212.
37. Panoulas V.F., Douglas K.M., Smith J.P. et al. Galectin-2 (LGALS2) 3279C/T polymorphism may be independently associated with diastolic blood pressure in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2009. — Vol. 31, № 2. — P. 93–104.
38. Arlestig L., Wållberg Jonsson S., Stegmayr B. et al. Polymorphism of genes related to cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 866–871.
39. Pham T., Gossec L., Constantin A. et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion // *Joint, Bone, Spine.* — 2006. — Vol. 73, № 4. — P. 379–387.
40. Turiel M., Sitia S., Tomasoni L. et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis // *Reumatismo.* — 2009. — Vol. 61, № 4. — P. 244–253.
41. Boyer J.F., Cantagrel A., Constantin A. Impact of traditional therapies and biologics on cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 6, № 3. — P. 218–227.
42. McCarey D., Sturrock R.D. Comparison of cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 27, № 4 (Suppl. 55). — P. S124–S126.
43. Angel K., Provan S.A., Gulseth H.L. et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory

arthropathies: a controlled study // Hypertension. — 2010. — Vol. 55, № 2. — P. 333–338.

44. Shenoy P., Agarwal V. Phosphodiesterase inhibitors in the management of autoimmune disease // Autoimmun. Rev. — 2010. — Vol. 9, № 7. — P. 511–515.

45. Rho Y.H., Oeser A., Chung C.P. et al. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors // Arch. Drug Inf. — 2009. — Vol. 2, № 2. — P. 34–40.

46. Муравьев Ю.В. Проблемы безопасности противоревматической терапии повышение артериального давления у больных ревматоидным артритом, получающих нимесулид // Научно-практ. ревматология. — 2006. — № 1. — С. 61–62.

47. Riháček I., Frána P., Soucek M. et al. The diurnal variability of blood pressure in patients with hypertension and rheumatoid arthritis // Vnitr. Lek. — 2009. — Vol. 55, № 2. — P. 111–116.

48. Krum H., Swergold G., Curtis S.P. et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 27, № 4. — P. 886–893.

49. Panoulas V.F., Douglas K.M., Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). — 2008. — Vol. 47, № 1. — P. 72–75.

50. Robert N., Wong G.W., Wright J.M. Effect of cyclosporine on blood pressure // Cochrane Database Syst Rev. — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. CD007893.

51. Alcorn N., Saunders S., Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing // Drug Saf. — 2009. — Vol. 32, № 12. — P. 1123–1134.

52. Van Tuyl L.H., Boers M., Lems W.F. et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69, № 5. — P. 807–812.