



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ

Российские клинические рекомендации

Ревматология

Под редакцией
академика РАН Е.Л. Насонова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	4
Методология создания и программа обеспечения качества	7
Список сокращений и условных обозначений	12
Глава 1. Ревматоидный артрит (<i>Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е.</i>)	17
Глава 2. Анкилозирующий спондилит (<i>Эрдес Ш.Ф.</i>)	58
Глава 3. Псориатический артрит (<i>Коротаева Т.В.</i>)	87
Глава 4. Системная красная волчанка (<i>Соловьев С.К.</i>)	113
Глава 5. Антифосфолипидный синдром (<i>Решетняк Т.М.</i>)	137
Глава 6. Системная склеродермия (<i>Ананьева Л.П.</i>)	144
Глава 7. Идиопатические воспалительные миопатии (<i>Антелава О.Н., Насонов Е.Л.</i>)	169
Глава 8. Системные васкулиты (<i>Бекетова Т.В.</i>)	182
Глава 9. Ревматическая полимиалгия (<i>Сатыбалдыев А.М.</i>)	207
Глава 10. Болезнь Бехчета (<i>Алекберова З.С., Лисицина Т.А.</i>)	212
Глава 11. Болезнь (синдром) Шегрена (<i>Васильев В.И.</i>)	230
Глава 12. Остеоартроз (<i>Алексеева Л.И.</i>)	242
Глава 13. Подагра (<i>Елисеев М.С.</i>)	255
Глава 14. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (<i>Елисеев М.С., Владимиров С.А.</i>)	267
Глава 15. Остеопороз (первичный и глюкокортикоидный) (<i>Дыдыкина И.С., Торопцова Н.В., Никитинская О.А.</i>)	276
Глава 16. Болезнь Стилла у взрослых (<i>Муравьев Ю.В.</i>)	292
Глава 17. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний (<i>Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.</i>)	302
Глава 18. Кардиоваскулярная патология у пациентов с ревматоидным артритом (<i>Попкова Т.В., Новикова Д.С.</i>)	321
Глава 19. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях (<i>Каратеев А.Е., Насонов Е.Л.</i>)	341
Глава 20. Периоперационное ведение пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей (<i>Амирджанова В.Н., Макаров С.А.</i>)	362
Глава 21. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями (<i>Кошелева Н.М.</i>)	373
Глава 22. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерные биологические препараты (<i>Лукина Г.В., Борисов С.Е.</i>)	396
Глава 23. Диагностика и лечение психических расстройств при ревматических заболеваниях (<i>Лисицина Т.А., Вельтищев Д.Ю.</i>)	413
Приложение. Краткий справочник лекарственных средств	437

Глава 18

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (уровень доказательности В). РА ассоциируется с широким спектром ССЗ, включающих атеросклероз, тромбоз, ХСН, патологию клапанного аппарата, нарушения ритма сердца, аневризму аорты, мио-, пери-, эндокардит, васкулит, ревматоидные узелки в сердце, амилоидоз сердца. Основными причинами летальности от ССО являются прогрессирование атеросклероза, развитие ХСН и внезапной сердечной смерти. Риск развития ИБС и ИМ при РА повышен в 1,4–4 раза, мозгового инсульта — в 1,7 раза, ХСН — в 1,5–2,6 раза, заболеваний периферических артерий — в 1,7 раза, аневризмы аорты — в 1,5 раза по сравнению с общей популяцией. Наибольший абсолютный риск сердечно-сосудистой смертности наблюдается у пожилых мужчин с РА, тогда как высокие значения относительного риска характерны для молодых женщин.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Атеросклероз — системное заболевание, связанное с поражением всех слоев крупных и средних артерий мышечного типа, которое сопровождается локальным воспалением, отложением патологически модифицированных липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменением сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом или окклюзией, приводящей к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда.

ИБС — заболевание, в основе которого лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и уровнем его фактического поступления в коронарных кровотоком.

ИМ — ишемический некроз сердечной мышцы, вызванный острой недостаточностью коронарного кровообращения.

Мозговой инсульт — быстроразвивающееся очаговое или глобальное нарушение функции мозга, длящееся более 24 ч или приводящее к смерти, при исключении другой причины заболевания.

Сердечная недостаточность определяется как неспособность сердца перекачивать объем крови, необходимый для обеспечения метаболических потребностей организма («систолическая дисфункция») или возможность обеспечивать эти потребности только благодаря ненормально высокому давлению заполнения полостей сердца («диастолическая дисфункция») или за счет обоих этих механизмов.

Аневризма аорты — расширение участка аорты, обусловленное патологическим изменением соединительнотканых структур ее стенок вследствие атеросклеротического процесса, воспалительного поражения, врожденной неполноценности или механических повреждений аортальной стенки.

Диагноз/группа диагнозов в соответствии с МКБ-10.

- I20–I25. ИБС.
- I50. Сердечная недостаточность.
- I60–I69. Цереброваскулярные болезни.
- I70. Атеросклероз.
- I71. Аневризма и расслоение аорты.

Виды, формы, условия оказания медицинской помощи

Виды оказания медицинской помощи — специализированная, а также скорая.

Формы медицинской помощи — плановая, неотложная.

Условия оказания помощи — амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно.

Модели пациента

- Больной РА с вероятным ССЗ — специализированная медицинская помощь в амбулаторных условиях и/или условиях дневного стационара.
- Больной РА со стабильным течением ССЗ — специализированная медицинская помощь в амбулаторных условиях и/или условиях дневного стационара.
- Больной РА с нестабильным течением ССЗ — специализированная медицинская помощь в условиях специализированного стационара с переходом на этап амбулаторной помощи и/или дневного стационара.

Диагностика ССЗ проводится согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Европейского кардиологического общества — <http://scardio.ru/>, <http://www.escardio.org/>.

Клинические особенности сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите

Влияние РА на течение ССО, связанных с атеросклерозом.

- Высокая частота и ранние рецидивы острого коронарного синдрома, в том числе у больных ранним РА.
- Увеличение летальности после первого ИМ.

- Высокая частота безболевого ишемии миокарда и бессимптомного ИМ.
- Высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов.
- Низкий процент критических стенозов коронарных артерий, но при этом высокая частота «ранимых» атеросклеротических бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки.

Влияние РА на клиническую картину ИБС.

- Пациенты с РА реже обращают внимание на боль в сердце в связи с выраженными болями в суставах, чем люди, не страдающие этим заболеванием.
- Приступ стенокардии проявляется не в виде характерной боли, а под маской слабости, одышки, боли в шее, плече, поэтому такие жалобы не расцениваются больными и врачами как кардиогенные даже в случае ИМ.
- В связи с малоподвижным образом жизни пациенты реже предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке.

Атипичные симптомы ССЗ могут быть обусловлены:

- большой долей женщин среди больных РА (женщины с ИБС в общей популяции чаще имеют атипичную клиническую картину заболевания);
- использованием НПВП;
- большой предрасположенностью пациентов с РА к нестабильности атеросклеротической бляшки и тромбозу, что может вызвать острый коронарный синдром без продромальных симптомов обструктивного атеросклеротического повреждения сосудов.

Влияние РА на течение ХСН:

- к основным причинам развития ХСН при РА, помимо ишемической кардиопатии, относят миокардит, патологию микроциркуляторного русла, васкулит коронарных артерий;
- стертые течение ХСН;
- преобладание ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка;
- высокая летальность (в 2 раза выше, чем у больных ХСН без РА).

Влияние ССЗ на течение РА.

Больные РА и ССЗ имеют более высокую активность заболевания, чем пациенты с РА без ССЗ. У этих больных отмечено снижение эффективности лечения противоревматическими препаратами.

Значение сердечно-сосудистых факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений

Причины ускоренного развития ССО у больных РА (уровень доказательности С).

- Накопление традиционных факторов риска ССЗ.
- Хроническое воспаление/аутоиммунные нарушения.
- Побочные эффекты противоревматической терапии.

Факторы сердечно-сосудистого риска у больных РА.

- Пожилой возраст.
- Мужской пол.
- Генетическая предрасположенность.
- Отягощенный анамнез по ССЗ (<65 лет у женщин, <55 лет у мужчин).
- Малоподвижный образ жизни (<150 мин в неделю умеренной аэробной физической нагрузки).
- Курение (на текущий момент, в прошлом, интенсивность, пассивное курение).
- Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м², окружность талии ≥ 94 см для мужчин, ≥ 80 см для женщин).
- Дефицит массы тела (<18,5 кг/м²).
- АГ (>140/90 мм рт.ст., систолическое давление >140/85 мм рт.ст.).
- Дислипидемия.
- Низкий/умеренный сердечно-сосудистый риск (ССР) — ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, высокий ССР — ХС ЛПНП >2,6 ммоль/л, очень высокий ССР — ХС ЛПНП >1,8 ммоль/л.
- ХС липопротеидов высокой плотности <1,0 ммоль/л (мужчины); <1,2 ммоль/л (женщины), триглицериды >1,7 ммоль/л.
- СД 2-го типа.
- Менопауза.
- ХБП.
- Синдром обструктивного ночного апноэ.
- Периодонтит.
- Гипотиреоз.
- Инсулинорезистентность.
- Гиперкоагуляция.
- Гипергомоцистеинемия.
- Гиперурикемия.
- Низкий уровень витамина D.
- Неблагоприятный психосоциальный статус (социальная изоляция, низкий социально-экономический статус, психосоциальный стресс, принадлежность к малым этническим группам).
- Депрессия, тревожность.
- Связанные с РА:
 - ✧ длительно сохраняющаяся умеренная или высокая активность РА;
 - ✧ длительность РА более 10 лет;
 - ✧ внесуставные проявления;
 - ✧ выраженная функциональная недостаточность суставов;
 - ✧ высокопозитивные уровни РФ/АЦЦП.
- Лекарственные средства (глюкокортикоиды, НПВП, ЦсА).

Стратификация суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом

Для определения оптимальной стратегии профилактики ССО (табл. 18.1) пациенты с РА должны быть стратифицированы по ССР:

- на низкий риск;
- умеренный риск;
- высокий риск;
- очень высокий риск.

Таблица 18.1. Категории сердечно-сосудистого риска

Градация риска	Критерии риска
Очень высокий риск	Установленный диагноз ССЗ (ИМ, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных артерий и других артериальных бассейнов, мозговой инсульт/транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН). Документально подтвержденный субклинический атеросклероз (атеросклеротические бляшки сонных и коронарных артерий). Осложненный СД (с повреждением органов-мишеней или другими факторами ССР). ХБП (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м ²). SCORE* ≥10%
Высокий риск	Значимо повышенные факторы риска (ХС ≥8 ммоль/л или АД ≥180/100 мм рт.ст.). СД без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1-го типа без факторов риска — могут быть низкого или умеренного риска). ХБП (30–59 мл/мин/1,73 м ²). SCORE ≥5–<10%
Умеренный риск	SCORE ≥1 и <5%
Низкий риск	SCORE <1%

* SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) — суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет.

РА-специфичные модели оценки ССР не разработаны, поэтому необходимо использовать рискометры, применяемые для общей популяции. Согласно рекомендациям экспертов EULAR, Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества, при отсутствии доказанных ССЗ, ХБП и СД у больных РА 10-летний ССР оценивают с помощью различных шкал:

- SCORE (<http://www.heartscore.org/ru/Pages/Welcome.aspx>);
- Фрамингемской (<http://www.framinghamheartstudy.org>);
- Рейнольдса (<http://www.reynoldsriskscore.org>);
- ASSIGN (<http://www.assign-score.com>).

Шкала SCORE наиболее адаптирована для России, позволяет оценить 10-летний риск смерти от ССО у пациентов без клинических проявлений заболеваний ССС (рис. 18.1).

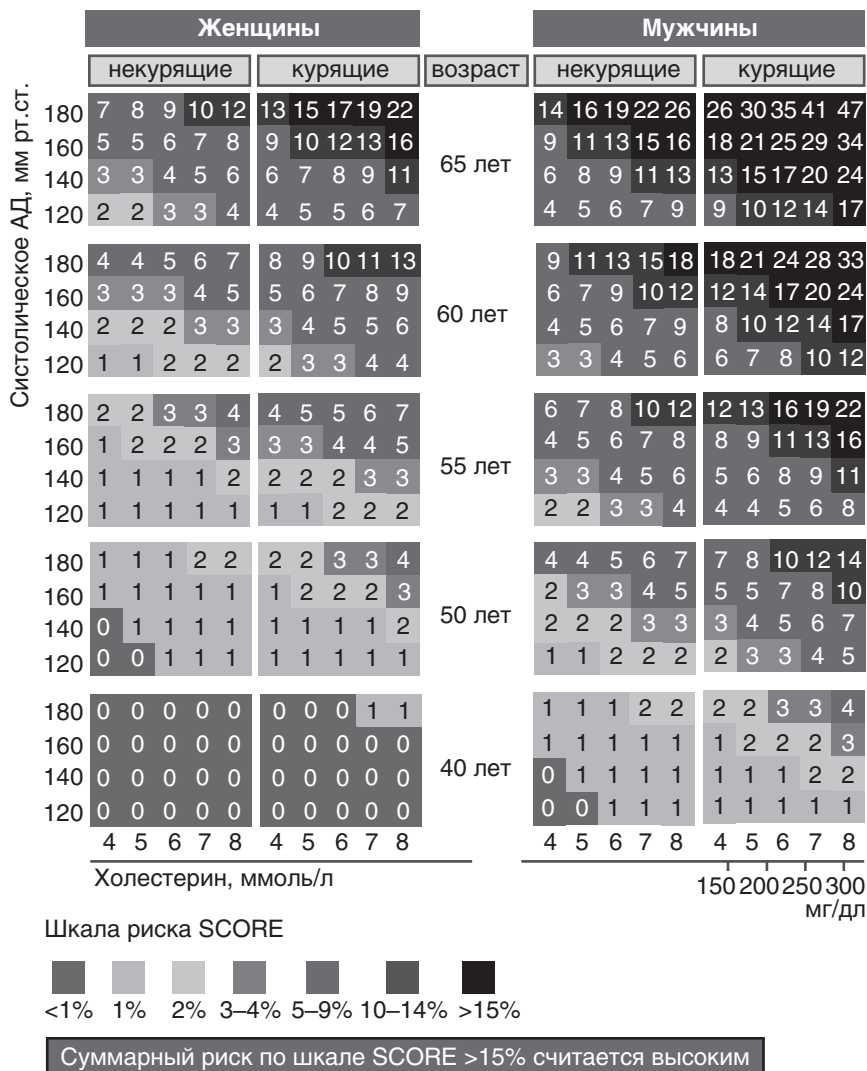


Рис. 18.1. Суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет (шкала SCORE)

По шкале SCORE критерием высокого риска развития фатальных ССЗ служит величина «5% и выше». Эксперты EULAR и Европейского кардиологического общества представили обновленные рекомендации, в которых предложено рассчитанный по шкале SCORE ССР умножать

на 1,5 у всех больных РА (mSCORE). Низкий суммарный ССР у молодых лиц не исключает высокого относительного риска, в связи с этим для пациентов моложе 40 лет и 40–49-летних с низким суммарным риском по шкале SCORE следует использовать шкалу относительного риска (см. рис. 18.1), которая показывает, насколько факторы риска увеличивают относительный риск неблагоприятных исходов.

Реальный риск может превышать расчетный в некоторых ситуациях.

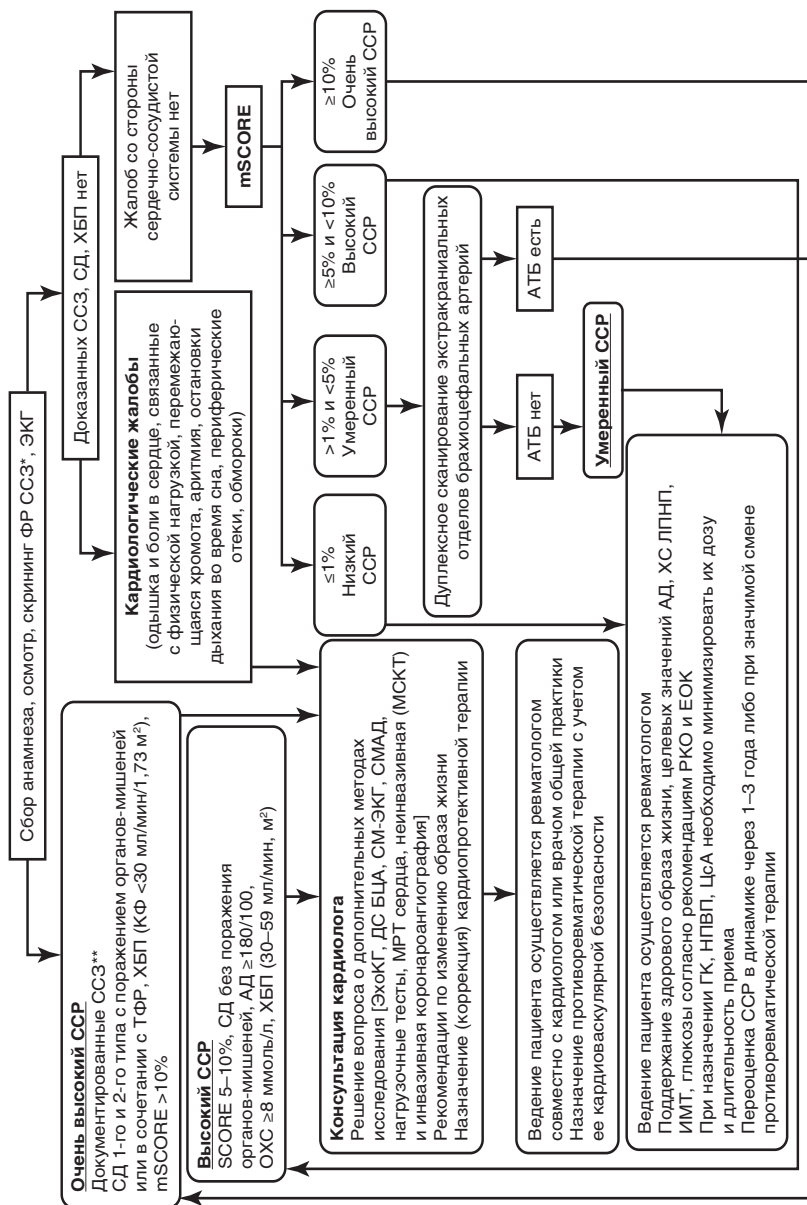
- Малоподвижный образ жизни и ожирение, особенно центральное.
- Раннее (в возрасте до 45 лет у мужчин или до 55 лет у женщин) развитие ССЗ у ближайших родственников.
- Неблагоприятные социальные условия, социальная изоляция, стресс, тревожные и депрессивные состояния.
- Низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов.
- Определение субклинического атеросклероза по данным дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахицефальных артерий улучшает стратификацию ССР у больных РА:
 - ✧ атеросклеротические бляшки часто обнаруживаются у больных РА независимо от серопозитивности по РФ/АЦЦП, длительности РА и внесуставных проявлений;
 - ✧ пациенты с серонегативным РА без внесуставных проявлений, с небольшой длительностью заболевания могут иметь высокий ССР на ранней стадии болезни.

Алгоритм ведения больных ревматоидным артритом в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска

При обращении больного РА к ревматологу или врачу общей практики предлагается алгоритм ведения пациента в зависимости от степени ССР, включающий следующие действия (рис. 18.2).

Анамнез, осмотр, скрининг больных на традиционные факторы риска ССЗ (табл. 18.2).

- При наличии у пациента с РА доказанных ССЗ, документально подтвержденного субклинического атеросклероза, СД 1-го и 2-го типа с поражением органов-мишеней или в сочетании с курением и выраженной гиперхолестеринемией/АГ, ХБП — скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², mSCORE более 10% — **ССР считают очень высоким.**
- При наличии у больного РА СД без поражения органов-мишеней, АД $\geq 180/100$ мм рт.ст., общего ХС ≥ 8 ммоль/л, ХБП (30–59 мл/мин/м²), mSCORE 5–10% — **ССР считают высоким.**
- В случае **высокого и очень высокого ССР** пациента направляют на консультацию к кардиологу для оценки эффективности и в случае необходимости — коррекции кардиопротективной терапии. Назначение противоревматической терапии осуществляется только с учетом ее кардиоваскулярной безопасности.



* См. табл. 18.1.

** См. табл. 18.2.

Рис. 18.2. Алгоритм ведения больных ревматоидным артритом в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска

Таблица 18.2. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого риска

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	АД, мм рт.ст.			
	Умеренно повышенное или нормальное САД 130–139 или ДАД 85–89	АГ I степени: САД 140–159 или ДАД 90–99	АГ II степени: САД 160–179 или ДАД 100–109	АГ III степени: САД ≥180 или ДАД ≥110
Нет факторов риска	—	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск
≥3 факторов риска	Низкий и средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Поражение органов-мишеней, ХБП III стадии или СД	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий и очень высокий риск
Клинически манифестные ССЗ, ХБП IV стадии и выше, СД с поражением органов-мишеней или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечания: ДАД — диастолическое АД; САД — систолическое АД. Стратификацию общего ССР на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого риска проводят в зависимости от систолического и диастолического АД, наличия факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, СД, стадии ХБП или клинически манифестных ССЗ. У лиц с умеренно повышенным или нормальным АД в офисе, но повышенными значениями АД вне офиса (маскированная гипертония), ССР находится в диапазоне, соответствующем АГ. Пациенты с высоким офисным, но нормальным внеофисным АД (гипертония «белого халата»), особенно если у них нет СД, поражения органов-мишеней, ССЗ или ХБП, имеют более низкий риск, чем пациенты со стойкой АГ и такими же показателями офисного АД.

- При отсутствии доказанных ССЗ, но при наличии жалоб на одышку со стороны ССС (одышки и боли в сердце, связанных с физической нагрузкой, перемежающейся хромоты, нарушений ритма, остановок дыхания во время сна, периферических отеков, обмороков) пациента направляют к кардиологу для проведения дополнительных методов ис-

следования в целях верификации ССЗ (таких как дуплексное сканирование брахицефальных артерий, эхокардиография, суточное мониторирование данных электрокардиографии и АД, нагрузочные тесты, мультиспиральная КТ сердца и сосудов, коронароангиография, МРТ сердца) и при необходимости — для назначения кардиопротективной терапии.

- При отсутствии доказанных ССЗ и жалоб со стороны ССС ревматолог проводит подсчет суммарного риска ССО по шкале SCORE в модификации EULAR ($\times 1,5$).
- При наличии mSCORE более 5% риск ССО **считают высоким**, пациента направляют на консультацию к кардиологу для назначения кардиопротективной терапии.
- При наличии умеренного риска (mSCORE от 1 до 5%) у больного РА необходимо проведение дуплексного сканирования брахицефальных артерий для выявления субклинических проявлений атеросклероза.
- При обнаружении признаков атеросклероза брахицефальных артерий риск ССО **считают очень высоким**, пациента направляют на консультацию к кардиологу для назначения кардиопротективной терапии.
- При отсутствии признаков атеросклероза — **риск умеренный**. Необходимо рассмотреть целесообразность назначения гипотензивной и гиполипидемической терапии согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов.
- При отсутствии ССЗ, субклинических проявлений атеросклероза и суммарного риска по шкале mSCORE менее 1% риск ССО **считают низким**. Необходимо мотивировать пациента на поддержание здорового образа жизни, целевых значений АД, ХС ЛПНП, индекса массы тела, глюкозы.
- При назначении препаратов, способных оказывать негативное влияние на ССС (ГК, НПВП, ЦсА), необходимо минимизировать их дозу и длительность приема у всех больных РА независимо от их ССР.
- Больные РА с **низким** и **умеренным риском** ССО по шкале mSCORE и отсутствием атеросклеротических бляшек могут иметь более высокую градацию риска при наличии РА-связанных факторов; у этих пациентов необходимо рассмотреть достижение более низких целевых значений ХС ЛПНП и АД.
- Необходимо проводить повторную оценку ССР по мере прогрессирования болезни: активность воспалительного процесса и противоревматическая терапия могут влиять на выраженность традиционных факторов риска.
- Оценку риска ССО необходимо интегрировать в рутинный визит к ревматологу с обязательным определением липидного спектра крови (уровня ХС, ХС ЛПВП) и измерением АД.
- Интервал оценки ССР — на усмотрение лечащего врача исходя из исходного уровня ССР и сопутствующих заболеваний (от 1 раза в 3–5 лет — у пациента с ремиссией/низкой активностью заболевания и исходно низким ССР до 1 раза в 6–12 мес у пациента с высоким ССР).

Таблица 18.3. Целевые значения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у больных ревматоидным артритом в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска¹

Риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л				
	<1,8	1,8–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	≥4,9
<1 — низкий					
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 и <5 — умеренный					
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A
≥5 и <10 — высокий					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 — очень высокий*					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

* У больных ИМ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС.

Лечение не требуется	Изменить образ жизни	Изменить образ жизни и, возможно (по решению врача), назначить липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут	Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию	Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию ЛПНП в течение первых 4 дней пребывания в стационаре
----------------------	----------------------	--	---	--

Таблица 18.4. Противовоспалительная терапия ревматоидного артрита и кардиоваскулярная патология

Препараты	Кардиоваскулярная патология
МТ	↓ Риск ССО, частоту ХСН, уровень гликированного гемоглобина, резистентность к инсулину, уровень липидов ↑ или ↔
ЛЕФ	↓ Риск ССО меньше, чем МТ, ↑ АГ
Циклоспорин А	↑ ХС ЛПНП, ↑ АГ, ↓ функцию почек
Ингибиторы ФНО-α	↓ Риск ССО, толщину комплекса интима–медиа (КИМ), уровень глюкозы, ↑ функцию эндотелия, ↑ уровень липидов
Антималерийные	↓ ССР, ХС ЛПНП, ↓ тромботические эффекты, предотвращает СД
Ингибиторы ИЛ-6	Риск ССО ↔, уровень липидов ↑
Ингибиторы ИЛ-1	Улучшается функция эндотелия, снижается уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, резистентность к инсулину

¹ Вследствие отсутствия РКИ по ССЗ при РА предложены целевые уровни ХС ЛПНП в соответствии с рекомендациями для общей популяции.

Окончание табл. 18.4

Препараты	Кардиоваскулярная патология
Деплеция В-клеток	Риск ССО $\leftrightarrow$, улучшается функция эндотелия, снижается толщина КИМ, уровень липидов $\uparrow$
Блокада костимуляции Т-клеток	Риск ССО $\leftrightarrow\downarrow$, жесткость сосудов $\leftrightarrow$
Ингибиторы JAK 1–3-киназы	Риск ССО ?, уровень липидов $\uparrow$
НПВП	Риск ССО $\leftrightarrow\uparrow$, $\uparrow$ ХСН, $\uparrow$ АГ
ГК	Риск ССО: высокие дозы $\uparrow$, низкие дозы в качестве бридж-терапии $\leftrightarrow\downarrow$, в течение длительного времени $\uparrow$, $\uparrow$ АГ, гипергликемии, СД, ХСН

Таблица 18.5. Противоревматические препараты, в инструкции по применению которых указана необходимость контроля за показателями липидного спектра крови

Терапия РА	Частота выявления дислипидемии, %	Рекомендации	Комментарии
ТОФА	>10	4–8 нед после инициации терапии	Повышает ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Максимальное повышение в первые 6 нед терапии
ТЦЗ	>10	4–8 нед после инициации терапии, затем 1 раз в 6 мес	Повышает содержание ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Профилактика ССО у больных РА представлена в табл. 18.6.

Таблица 18.6. Основные принципы профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом

У пациентов с РА без доказанных ССЗ следует проводить скрининг симптомных и бессимптомных ССЗ.
При диагностике ССЗ необходимо учитывать не только атеросклероз, но и другие формы сердечной патологии (миокардит, васкулит).
Рекомендуется раннее и эффективное лечение РА с учетом кардиоваскулярной безопасности препаратов (в настоящее время доказаны положительные эффекты для МТ, ингибиторов ФНО- α , ГХ). Интенсификацию противоревматической терапии следует проводить с учетом исходного ССР у больного.

Необходимо избегать и минимизировать использование препаратов, повышающих ССР (ГК, НПВП, ЦсА).

Препаратами выбора НПВП являются напроксен, целекоксиб. Возможно снижение антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты (Аспирин*) при одновременном приеме ибупрофена и напроксена.

Скрининг и коррекция показателей неправильного образа жизни (неправильное питание, отсутствие физической активности, избыточная или недостаточная масса тела, стресс).

Рекомендации по отказу от курения.

Регулярное измерение АД, уровня глюкозы в сыворотке крови (гликозилированного гемоглобина у больных СД), креатинина в сыворотке крови. *Лечение АД* проводят в соответствии со степенью ССР и достижением целевых уровней липидов согласно рекомендациям Российского кардиологического общества.

Скрининг липидов и липопротеидов в крови (уровня ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП и ЛПВП). *Лечение дислипидемии* проводят в соответствии со степенью ССР и достижением целевых уровней липидов согласно рекомендациям Российского кардиологического общества.

Если ССР оценивается с использованием шкалы SCORE или другого аналогичного инструмента, необходимо учитывать индивидуальный профиль риска, включая тяжесть и активность РА.

Для более точного определения степени ССР рекомендуют использовать дуплексное сканирование брахицефальных артерий в целях выявления атеросклеротических бляшек.

Скрининг и/или коррекция психосоциальных факторов (включая депрессию), ночного апноэ, подагры/гиперурикемии и гипотиреоза.

Проведение адекватной гигиены и санации полости рта.

Лечение дефицита витамина D. Применение фолиевой кислоты во время лечения МТ.

Ацетилсалициловую кислоту (Аспирин*) следует использовать в соответствии с рекомендациями для кардиоваскулярной профилактики в общей популяции, в основном при вторичной профилактике ССО. Для первичной профилактики ацетилсалициловую кислоту (Аспирин*) следует применять только у пациентов с очень высоким риском ССЗ, у которых потенциальные преимущества превышают риск развития побочных эффектов

Принципы профилактики ССО у больных РА.

- Изменение образа жизни.
- Эффективный контроль и коррекция традиционных факторов риска ССЗ.
- Эффективный контроль за активностью заболевания (достижение и поддержание ремиссии РА).
- Рациональное использование НПВП и ГК.

Профилактика ССО у больных РА требует взаимодействия между врачами различных специальностей (ревматологами, кардиологами, врачами общей практики) как на этапе диагностики, так и лечения. Необходимо проводить образовательные семинары среди пациентов для

увеличения их мотивации к достижению желаемых изменений, способствующих профилактике ССО.

Изменение образа жизни.

- Отказ от курения (уровень рекомендательности D).
- Диетические рекомендации (уровень рекомендательности C).

Диета включает:

- адекватное количество калорий;
- снижение потребления глюкозы, фруктозы, соли до 3 г/сут, животных жиров, продуктов, подвергшихся технологической обработке;
- увеличение потребления овощей (в том числе чеснока), специй (имбирь, куркума), ягод, фруктов, цельнозерновых продуктов, растительного (особенно оливкового) масла, рыбы (предпочтительно жирной), орехов и зеленого чая;
- оптимальное потребление витамина D и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (предпочтительнее из потребляемых продуктов).

Физическая активность.

- Больные РА должны быть мотивированы на умеренную физическую активность (по 30 мин в день 5 раз в неделю).
- При РА индивидуализированные аэробные упражнения приводят к снижению воспалительной активности и ССР.
- Вследствие выраженных артрита, боли, усталости некоторые типы упражнений могут быть трудновыполнимыми для больных РА. Именно поэтому пациенты нуждаются в индивидуально разработанных программах ЛФК.
- Пациенты должны быть информированы о важности физической активности.
- Многим больным показана менее активная физическая нагрузка.
- Необходимо поддержание индекса массы тела в пределах 20–25 кг/м²; окружности талии менее 88 см для женщин, менее 102 см для мужчин, если возможно, менее 80 и менее 94 см соответственно (уровень рекомендательности D).

Эффективный контроль и коррекция традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

АГ.

- Диагностику и лечение АГ проводят согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Европейского кардиологического общества.
- У большинства пациентов целевое АД составляет 140/90 мм рт.ст., у больных РА с СД целесообразно добиваться более низких значений (<140/85 мм рт.ст.) (уровень рекомендательности D).
- Рекомендуется систематический контроль за АД при каждом обращении пациента к ревматологу (не реже 1 раза в 6 мес).
- Согласно стратификации риска ССО, необходимо решить вопрос о назначении гипотензивной терапии, учитывая негативное влияние используемых противоревматических препаратов, прежде всего минимизировать прием НПВП, ГК (см. табл. 18.2).

- Основная польза гипотензивной терапии — снижение АД независимо от класса используемых для этой цели препаратов.
- Все основные классы антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, блокаторы медленных кальциевых каналов, β-адрено-блокаторы, тиазидные диуретики) снижают АД и риск ССО.
- Больным РА часто требуется назначение комбинированной гипотензивной терапии.
- По рекомендациям EULAR, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II — средства первой линии за счет их противовоспалительных эффектов, однако до настоящего времени нет доказательств превосходства данных препаратов перед другими классами, полученными в крупных РКИ.
- На фоне приема НПВП отмечено снижение гипотензивного эффекта β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II.
 - ✧ Блокаторы медленных кальциевых каналов не взаимодействуют с НПВП.
 - ✧ С осторожностью необходимо назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II с НПВП, особенно у пожилых пациентов, так как данная комбинация может вызвать нефротоксичность.
- При назначении терапии НПВП, ГК, ЛЕФ — ежемесячный контроль за АД в течение первых 6 мес, минимизировать дозу и длительность приема ГК.
- При каждом визите к ревматологу, независимо от наличия у пациента АГ, необходим пересмотр противоревматических препаратов, обладающих потенциальными гипертензивными эффектами. При возможности — прекратить прием БПВП, при наличии альтернативы — заменить препарат, если требуется продолжить — контроль за АД, как указано выше.

Дислипидемия.

- Коррекцию дислипидемии с достижением целевых уровней липидов крови проводят согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Европейского кардиологического общества (см. табл. 18.3).
- Польза гиполипидемической терапии зависит от исходного ССР: чем выше исходный ССР, тем больше абсолютное снижение риска ССО на фоне гиполипидемической терапии.
- Статины рассматриваются как основа стратегии первичной и вторичной профилактики ССО (уровень рекомендательности С).
 - ✧ Статины могут вызывать НЛР (гепатотоксичность, миопатию, повышение уровня глюкозы в крови), требующие мониторинга.
- Если уровни липидов были измерены при высокой воспалительной активности, рекомендуют повторить измерение показателей липидного спектра крови при достижении ремиссии или низкой активности заболевания.

- Клинически значимые лекарственные взаимодействия между БПВП и статинами отсутствуют.
- В случае недостижения целевых значений ХС ЛПНП, несмотря на максимально переносимые дозы статинов, можно рассмотреть комбинированную терапию статинами и блокаторами всасывания ХС в кишечнике, никотиновой кислотой, секвестрантами желчных кислот, фибратами (уровень доказательности D).

Коррекция нарушений углеводного обмена.

При содержании гликозилированного гемоглобина более 7% — соблюдение диетических рекомендаций, гипогликемическая терапия, мониторинг уровня глюкозы в крови и назначение ГХ.

Эффективный контроль за активностью заболевания (достижение и поддержание ремиссии РА).

Новые подходы к лечению РА и достижение ремиссии заболевания ассоциируются со снижением общей смертности и ССО, хотя данные неоднозначны (см. табл. 18.4).

МТ.

- МТ является эффективным препаратом в отношении снижения риска кардиоваскулярной патологии. На фоне терапии МТ отмечено уменьшение риска всех ССО, ИМ, мозгового инсульта на 27, 19 и 22% соответственно (уровень доказательности B).

ЛЕФ.

- Снижение риска ССО на фоне лечения ЛЕФ не доказано.
- АГ, ассоциированная с ЛЕФ, выявляется у 2–10% больных РА при отсутствии почечной недостаточности. Отмечено значительное увеличение систолического и диастолического АД в первые 2–4 нед использования ЛЕФ.
- На фоне лечения ЛЕФ необходимо контролировать АД, при необходимости назначить гипотензивную терапию, снизить дозы или отменить препарат.

ГХ.

- Прием ГХ ассоциируется со снижением общей смертности и риска развития СД.

СУЛЬФ.

- Снижение риска ССО на фоне лечения СУЛЬФ не доказано.
- При использовании СУЛЬФ в сочетании с антикоагулянтами и тромботическими препаратами в редких случаях возможно развитие тромбоцитопении и миелосупрессии.

ЦсА.

- ЦсА оказывает негативное влияние на функции почек, вызывает развитие АГ, повышение концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛОНП.
- После начала приема ЦсА уровень креатинина и АД следует определять 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, далее 1 раз в месяц. Увеличение концентрации креатинина на 30% требует снижения дозы или даже отмены препарата.

Ингибиторы ФНО-α.

- Применение ингибиторов ФНО-α (ИНФ, АДА и ЭТЦ) в комбинации с МТ ассоциировалось со снижением всех ССО, ИМ, мозгового инсульта на 30, 41 и 43% соответственно (уровень доказательности С).
- Применение ингибиторов ФНО-α у больных с тяжелой ХСН (классы III, IV по NYHA) противопоказано.
- При введении ИНФ наблюдаются инфузионные реакции, проявляющиеся гипо-, гипертензией, тахикардией, требующими тщательного мониторинга.
- Отмечено проаритмогенное действие ИНФ в течение суток после внутривенного введения препарата (развитие желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокады III степени, выраженной синусовой брадикардии), поэтому у пациентов с уже существующей аритмией необходимо мониторирование данных электрокардиографии.
- При одновременном назначении ингибиторов ФНО-α и ГК, МТ, селективных НПВП может увеличиваться риск артериальных и венозных тромбозов.

ТЦЗ.

- При использовании ТЦЗ наблюдаются НЛР на развитие гиперхолестеринемии.
- На фоне терапии ТЦЗ необходимо контролировать уровни липидов в крови.

РТМ.

- Применение РТМ в комбинации с МТ у больных РА не приводит к увеличению риска ССО по сравнению с пациентами, получающими только МТ.
- На фоне инфузии РТМ описано развитие жизнеугрожающих осложнений (желудочковой тахикардии, кардиогенного шока, ИМ).
- При введении препарата в течение двух последующих дней у больных ИБС, ХСН и нарушением ритма сердца в анамнезе необходимо тщательное мониторирование состояния ССС.
- Противопоказания к назначению РТМ — наличие тяжелой ХСН (IV класс по NYHA).

АБЦ.

- АБЦ имеет относительно благоприятный профиль кардиоваскулярной безопасности.
- У больных РА без клинических признаков ИБС риск ИМ был ниже у лиц, получающих терапию АБЦ, по сравнению с лицами, получающими терапию ингибиторами ФНО-α.

ТОФА.

- Частота ССО при использовании ТОФА сопоставима с таковой при применении других ГИБП.
- На фоне терапии ТОФА необходимо контролировать уровни липидов в крови (см. табл. 18.5).

Рациональное использование НПВП (уровень доказательности С).

- При длительном, непрерывном приеме НПВП (6–12 мес) отмечают повышение АД, реже дестабилизацию сердечной недостаточности, уме-

ренно увеличен риск кардиоваскулярных и цереброваскулярных катастроф.

- У пациентов с РА влияние НПВП на ССР может отличаться от общей популяции, так как их противовоспалительные эффекты могут перевешивать НЛР на ССС. При приеме НПВП показано отсутствие увеличения сердечно-сосудистой смертности у больных воспалительным артритом и увеличение риска ИМ после их отмены при РА. В то же время, по данным метаанализа 15 РКИ, все НПВП, коксибы и неселективные НПВП ассоциировались с увеличением риска ИМ, мозгового инсульта.
- В течение всего периода приема НПВП необходимо информировать больных и врачей о возможности ССО, активно выявлять кардиологические жалобы, контролировать АД и данные электрокардиографии.
- Следует избегать назначения любых НПВП больным с высоким риском ССО (прогрессирующей ИБС, ИМ в анамнезе и операциями на венечных сосудах), с неконтролируемой АГ и ХСН.
- Сочетание ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) и НПВП ассоциируется с повышенным риском ЖКТ-осложнений, возможно снижение антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) при одновременном приеме ибупрофена и напроксена. Если избежать комбинации НПВП и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) невозможно, целесообразно назначать ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[®]) за 2 ч до приема НПВП в комбинации с ИПП.
- Пациентам с РА целесообразно назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) только при очень высоком риске ССО.
- Рекомендуется использовать минимально возможные дозы НПВП минимально короткий период времени.

Рациональное использование ГК (уровень доказательности С).

- Доказано дозозависимое действие ГК на повышение вероятности развития ССО с пятикратным увеличением риска в группе больных РА, получающих ГК в дозе более 7,5 мг/сут.
- У больных РА монотерапия ГК приводит к увеличению риска ССО в 1,3–1,5 раза по сравнению с пациентами, принимающими МТ.
- Использование ГК в низких дозах (<7,5 мг/сут) в комбинации с БПВП в качестве бридж-терапии ассоциируется со снижением активности болезни, не увеличивая риск ССО.
- Длительное (>10 лет) применение низких доз ГК (<10 мг/сут) приводит к увеличению риска смертности.
- Рекомендуется использовать минимально возможные дозы и минимально короткий срок приема ГК у больных РА.

Список литературы

1. Ревматология : клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 738 с.
2. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. М. : ИМА-Пресс, 2013. 549 с.
3. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Новикова Д.С. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях // Тер. арх. 2016. № 5. С. 4–12.

4. Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M. et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. P. 1524–1529.
5. Arts E.E., Popa C.D., Den Broeder A.A. et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. P. 674–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879.
6. Arts E.E., Fransen J., den Broeder A.A. et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. P. 998–1003. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204531.
7. Ajeganova S., Svensson B., Hafström I.; BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial // *BMJ Open*. 2014. Vol. 7, N 4. Article ID e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259.
8. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. Vol. 23. P. NP1–NP96. doi: 10.1177/2047487316653709.
9. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2015. Vol. 17, N 10. Article ID e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952.
10. Barber C.E., Smith A., Esdaile J.M. et al. Best practices for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis: a systematic review of guideline recommendations and quality indicators // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2015. Vol. 67. P. 169–179. doi: 10.1002/acr.22419.
11. Barber C.E., Marshall D.A., Alvarez N. et al. Quality Indicator International Panel. Development of Cardiovascular Quality Indicators for Rheumatoid Arthritis: Results from an International Expert Panel Using a Novel Online Process // *J. Rheumatol.* 2015. Vol. 42. P. 1548–1555. doi: 10.3899/jrheum.141603.
12. Hollan I., Dessein P.H., Ronda N. et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // *Autoimmun. Rev.* 2015. Vol. 14. P. 952–969. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.004. Epub 2015 Jun 24.
13. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
14. Popkova T.V., Novikova D.S., Gasparyan A.Y., Nasonov E.L. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited // *Curr. Med. Chem.* 2015. Vol. 22, N 16. P. 1903–1910. Review.
15. Roubille C., Richer V., Starnino T. et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic

arthritis: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. P. 480–489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014–206624.

16. Szekanecz Z., Kerekes G., Végh E. et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: How it develops, how to diagnose and what to do // *Autoimmun. Rev.* 2016. Vol. 15. P. 756–769. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.014.

17. Solomon D.H., Reed G.W., Kremer J.M. et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events // *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jun. Vol. 67, N 6. P. 1449–1455. doi: 10.1002/art.39098.

18. Schoenfeld S.R., Lu L., Rai S.K. et al. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. P. 1315–1320. doi: 10.1136/annrheumdis-2015–207714. Epub 2015 Aug 5.

19. Zegkos T., Kitas G., Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2016. Vol. 8. P. 86–101. doi: 10.1177/1759720X16643340. Epub 2016 Apr 30.