

# Правильно ли мы лечим ревматоидный артрит у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями? На перекрестке знаний и возможностей

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

У больных ревматоидным артритом (РА) при наличии факторов риска вероятность возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как и риск смерти от них, повышены по сравнению с общей популяцией.

**Цель исследования** – сравнительное изучение особенностей фармакотерапии РА у пациентов с наличием и отсутствием ССЗ.

**Материал и методы.** В анализ включено 1074 больных РА, которые были разделены на три группы. В группу А вошли пациенты с наличием ССЗ ( $n=551$ , 48,7%), в группу В – без ССЗ ( $n=523$ , 51,3%), в группу С – больные из группы В, сопоставимые по возрасту и длительности РА с пациентами из группы А ( $n=241$ , 22,4%). На основании медицинской документации была сформирована «лекарственная карта» пациента, оценено наличие неблагоприятных реакций и сопутствующих заболеваний. Для определения профиля и тяжести сопутствующей патологии использован индекс CIRS.

**Результаты и обсуждение.** Больные группы А по сравнению с пациентами группы В были старше ( $57,8 \pm 11,2$  года;  $p < 0,0001$ ), среди них было больше мужчин (отношение шансов, ОШ 1,7; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2–2,4;  $p=0,001$ ) и у них зарегистрирована большая длительность РА (медиана 11 [5; 19] лет;  $p=0,0003$ ). Индекс мультиморбидности CIRS в группе А оказался выше, чем в группе С ( $p < 0,0001$ ), а индекс тяжести был сопоставимым. Структура и длительность предшествующей базисной терапии в группах не различались, в группе А на момент анализа больные значимо чаще не получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) по сравнению с пациентами группы В (ОШ 1,4; 95% ДИ 1–1,8;  $p=0,04$ ), но в группах А и С значимых различий по этому показателю не выявлено ( $p > 0,05$ ). Частота и длительность использования глюкокортикоидов (ГК) в группах А и С также значимо не различались. Между группами не было различий по частоте применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных сБПВП, но у пациентов с ССЗ начало такой терапии приходилось на более старший возраст, чем в группах В ( $p < 0,0001$ ) и С ( $p=0,002$ ). Длительность использования ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ6) в группе А была меньше, чем в группах В ( $p=0,0007$ ) и С ( $p=0,004$ ). Неэффективность ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  в анамнезе в группе А встречалась реже, чем в группе С (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,1–0,8;  $p=0,005$ ).

**Заключение.** Терапия основными группами противоревматических препаратов проводилась преимущественно в соответствии с существующими рекомендациями. Выявлены и нежелательные тенденции: частое использование лефлуномида, позднее начало терапии ГИБП и неоправданно меньшая продолжительность применения иИЛ6 у пациентов с ССЗ. Достоверных данных об ассоциации приема ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов с ССЗ в нашем исследовании не получено.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; противоревматические препараты.

**Контакты:** Андрей Викторович Гордеев; [avg1305@yandex.ru](mailto:avg1305@yandex.ru)

**Для цитирования:** Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ. Правильно ли мы лечим ревматоидный артрит у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями? На перекрестке знаний и возможностей. Современная ревматология. 2026;20(1):54–62. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-54-62>

## Are we treating rheumatoid arthritis correctly in patients with cardiovascular diseases? At the crossroads of knowledge and opportunities

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Galushko E.A., Zotkin E.G.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The likelihood of occurrence and progression of cardiovascular diseases (CVD) and the risk of death from them is increased in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the presence of risk factors compared with the general population.

**Objective:** comparative study of the characteristics of RA pharmacotherapy in patients with and without CVD.

**Material and methods.** The analysis included 1074 RA patients who were divided into three groups. Group A included patients with CVD ( $n=551$ , 48.7%), Group B included those without CVD ( $n=523$ , 51.3%), and Group C included patients from Group B comparable in age and RA duration to patients from Group A ( $n=241$ , 22.4%). Based on medical records, a patient “medication chart” was compiled; the presence of adverse reactions and concomitant diseases was assessed. The CIRS index was used to determine the profile and severity of comorbid conditions.

**Results and discussion.** Patients in Group A compared with those in Group B were older ( $57.8 \pm 11.2$  years;  $p < 0.0001$ ), included more men (odds ratio, OR 1.7; 95% confidence interval, CI 1.2–2.4;  $p=0.001$ ), and had a longer RA duration (median 11 [5; 19] years;  $p=0.0003$ ). The CIRS

multimorbidity index in Group A was higher than in Group C ( $p < 0.0001$ ), while the severity index was comparable. The structure and duration of prior foundational therapy did not differ between the groups; at the time of analysis, patients in Group A significantly more often did not receive conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) compared with patients in Group B (OR 1.4; 95% CI 1–1.8;  $p = 0.04$ ), but no significant differences were found between Groups A and C for this parameter ( $p > 0.05$ ). The frequency and duration of glucocorticoid (GC) use in Groups A and C also did not differ significantly. There were no differences between the groups in the frequency of use of biologic DMARDs (bDMARDs) and targeted csDMARDs; however, in patients with CVD, initiation of such therapy occurred at an older age than in Groups B ( $p < 0.0001$ ) and C ( $p = 0.002$ ). The duration of interleukin-6 inhibitor (IL-6i) use in Group A was shorter than in Groups B ( $p = 0.0007$ ) and C ( $p = 0.004$ ). A history of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor inefficacy in Group A was less common than in Group C (OR 0.3; 95% CI 0.1–0.8;  $p = 0.005$ ).

**Conclusion.** Therapy with the main groups of antirheumatic drugs was carried out predominantly in accordance with existing recommendations. Undesirable trends were also identified: frequent use of leflunomide, later initiation of bDMARD therapy, and an unjustifiably shorter duration of IL-6i use in patients with CVD. No reliable data on the association of GC and nonsteroidal anti-inflammatory drugs with CVD were obtained in our study.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; atherosclerosis; cardiovascular diseases; antirheumatic drugs.

**Contact:** Andrey Viktorovich Gordeev; [avg1305@yandex.ru](mailto:avg1305@yandex.ru)

**For citation:** Gordeev AV, Matyanova EV, Galushko EA, Zotkin EG. Are we treating rheumatoid arthritis correctly in patients with cardiovascular diseases? At the crossroads of knowledge and opportunities. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-54-62>

Риск возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ревматоидным артритом (РА) на 50% выше, чем в общей популяции, вследствие влияния и синергизма традиционных факторов риска (ТФР) и факторов риска, связанных с РА. Ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал, что только ТФР ССЗ нельзя полностью объяснить общий сердечно-сосудистый риск (ССР) у пациентов с РА [1–3]. Метаанализ показал, что относительный риск инфаркта миокарда был повышен у пациентов с РА даже после поправки на все сердечно-сосудистые ТФР, что предполагает участие дополнительных и весьма весомых факторов [3]. Очевидно, что в первую очередь речь идет не только о ревматоидном воспалении, но и о проблемах, связанных с его фармакологической коррекцией [4] и наличием иной, не сердечно-сосудистой, сопутствующей РА патологии [5, 6]. Терапия при РА характеризуется различными про- и антиатерогенными эффектами. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) и некоторых синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) может способствовать неблагоприятным сосудистым исходам и оказывать парадоксальное влияние на ТФР при ССЗ, таким образом, действуя разнонаправленно с точки зрения управления ССР [7–13]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные сБПВП (тсБПВП), самые сильные на сегодняшний день противовоспалительные средства, казалось бы, должны снизить нагрузку воспаления на сердечно-сосудистую систему (ССС), но и они могут оказывать прямо противоположное действие как на ТФР при ССЗ, так и на ССР [8, 14–17]. В какой степени различные классы ГИБП/тсБПВП влияют на ССР, нарушая баланс между повреждением и восстановлением, окончательно неясно [3, 18].

**Цель** исследования — сравнительное изучение особенностей фармакотерапии РА у пациентов с наличием и отсутствием различных ССЗ.

**Материал и методы.** В анализ включено 1074 больных (всего 1485 случаев госпитализации) с достоверным активным РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American

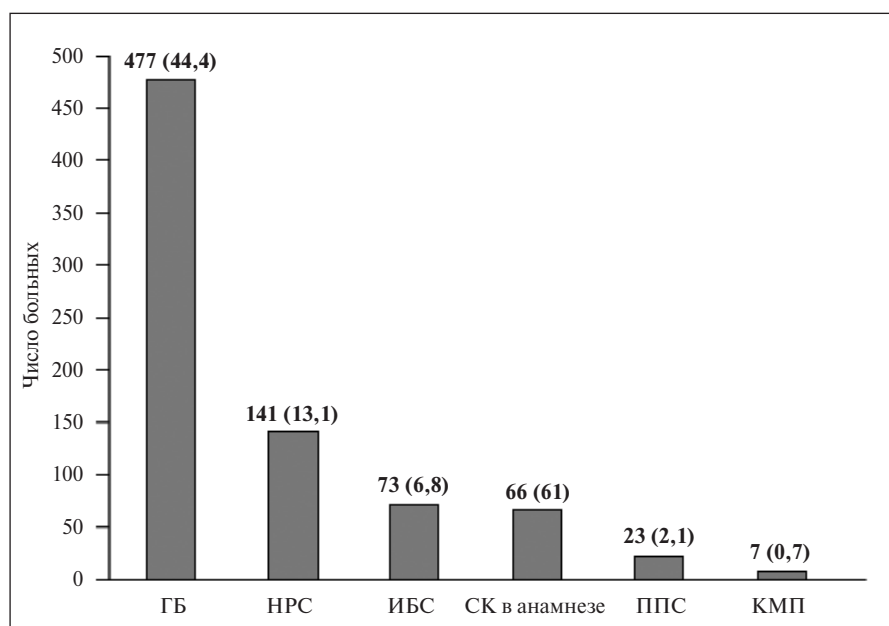
College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), у которых по решению клинико-экспертной комиссии было одобрено назначение/возобновление/смена ГИБП и/или тсБПВП ввиду неэффективности предшествующей терапии РА. На основании предоставленной больными медицинской документации была сформирована «лекарственная карта» всех этапов фармакотерапии РА, а также регистрировались неблагоприятные реакции (НР) на лекарственные препараты и сопутствующие заболевания. Вариант трудного для лечения (difficult-to-treat, D2T) РА выделяли согласно критериям EULAR [19]. Для оценки профиля и тяжести сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [5, 20].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные подписали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включено 1074 больных РА, которые были разделены на три группы. В группу А вошел 551 (48,7%) больной РА, нуждавшийся в коррекции терапии и имевший диагностированное ССЗ (рис. 1). У 277 (50,3%) больных группы А выявлено 1, а у 49,7% — сочетание  $\geq 2$  ССЗ.

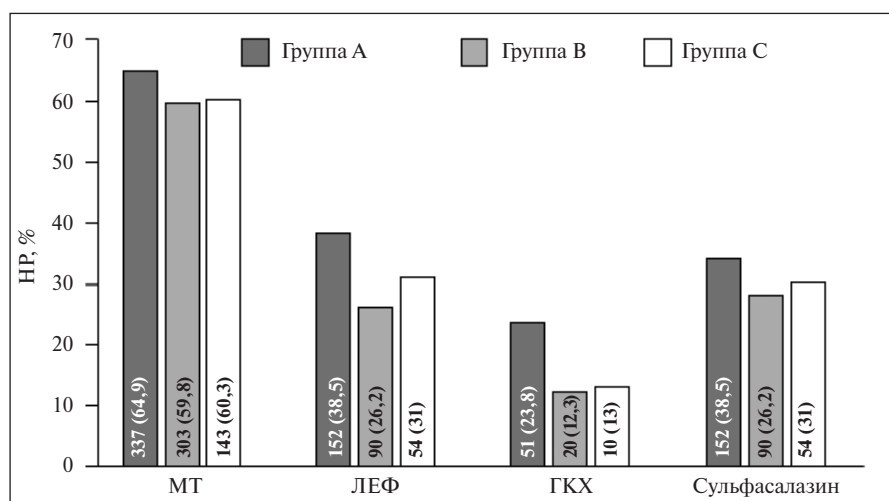
Группу В (контрольная группа) составили 523 (51,3%) больных РА без ССЗ, зарегистрированных ранее и/или на момент включения в исследование. При анализе полученных данных возникла необходимость в коррекции качественного состава группы контроля для сопоставимости сравниваемых групп по возрасту и длительности РА. С этой целью из числа больных группы В была сформирована группа С ( $n = 241$ , 22,4%).

**Статистическая обработка данных** проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ), а при распределении признака, отличном



**Рис. 1.** Структура и частота различных ССЗ у больных активным РА. ГБ – гипертензионная болезнь; НРС – нарушения ритма сердца и проводимости; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СК – сосудистые катастрофы; ППС – приобретенный порок сердца (атеросклероз/кальциноз); КМП – кардиомиопатия. В скобках – процент больных, который рассчитан от общего числа пациентов (n=1074)

**Fig. 1.** Structure and frequency of different CVD in patients with active RA. ГБ – arterial hypertension; НРС – cardiac rhythm and conduction abnormalities; ИБС – coronary heart disease; СК – vascular catastrophes; ППС – acquired heart disease (atherosclerosis/calcification); КМП – cardiomyopathy. The numbers in parentheses indicate the percentage of patients calculated from the total number of patients (n=1074)



**Рис. 2.** Частота развития НР в анамнезе при использовании разных сБПВП в исследуемых группах. Здесь и на рис. 4, 5: в скобках – процент больных, который рассчитан от числа пациентов, ранее принимавших данный препарат. ЛЕФ – лефлуномид; ГКХ – гидроксихлорохин

**Fig. 2.** Frequency of adverse reactions during the use of different csDMARDs in the study groups. Here and in Figs. 4 and 5: the numbers in parentheses indicate the percentage of patients calculated from the number of patients who had previously received the given drug. ЛЕФ – leflunomide; ГКХ – hydroxychloroquine

от нормального, в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с распределением, отличным от нормального, применялся тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Основные характеристики больных РА в исследуемых группах (n=1074) и результаты их сравнения представлены в табл. 1.

Изучение особенностей использования различных компонентов фармакотерапии РА в группах показало, что на момент анализа пациенты с ССЗ принимали НПВП разных классов значимо реже, чем пациенты без ССЗ (группа А по сравнению с группой В: ОШ – 0,7 (95% ДИ 0,6–1;  $p=0,02$ ). Однако между группами А и С по данному показателю существенных различий не отмечено ( $p > 0,05$ ). Значимой разницы по частоте приема селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы 2 для всех групп не выявлено (при сравнении групп А и В и групп А и С:  $p > 0,05$ ).

Количество применявшихся ранее сБПВП у пациентов группы А было больше (в среднем  $2,7 \pm 1,1$ ), чем у пациентов без ССЗ, при этом статистически значимые различия наблюдались только при сравнении с группой В (в среднем  $2,6 \pm 1,0$ ;  $p=0,03$ ), которая характеризовалась большей длительностью РА. На момент анализа частота приема разных сБПВП в группах была сопоставима, хотя больные РА с ССЗ значимо чаще не получали сБПВП: в группе А было 130 (23,6%) таких пациентов, в группе В – 96 (18,4%), в группе С – 44 (18,4%); при сравнении групп А и В: ОШ – 1,4 (95% ДИ – 1,0–1,8;  $p=0,04$ ), при сравнении групп А и С:  $p > 0,05$ .

При сопоставимых частоте приема, медиане длительности применения и средней частоте развития НР на метотрексат – МТ (рис. 2) у больных группы А выраженная диспепсия отмечалась значимо реже (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,6–1;  $p=0,04$ ), а инфекционные заболевания – значимо чаще (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,2–3,7;  $p=0,006$ ), чем у пациентов группы В. Однако при сравнении групп А и С, сопоставимых по возрасту и длительности РА, значимых различий по этим показателям не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Основные характеристики больных РА в исследуемых группах (n=1074)

Table 1. Main characteristics of RA patients in the study groups (n=1074)

Показатель	Группа А (n=551)	Группа В (n=523)	Группа С (n=241)	РА-В	РА-С
Возраст, годы, М±SD	57,8±11,2	43,8±13,9	56,5±7,1	<0,0001	Нд
Мужчины/женщины, n (%)	118/433 (21,4/78,6)	72/451 (13,8/86,2)	36/205 (14,9/85,1)	0,001	0,03
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [5; 19]	9 [5; 16]	11 [7; 18]	0,0003	Нд
Позитивность по РФ, n (%)	468 (84,9)	374 (71,5)	208 (86,3)	<0,0001	Нд
Позитивность по АЦЦП, n (%)	437 (79,3)	364 (69,6)	204 (84,6)	0,0003	Нд
DAS28-СРБ, М±SD	5±1	4,9±1,1	5,1±1	Нд	Нд
Рентгенологическая стадия РА, n (%):					
I	10 (1,8)	30 (5,7)	2 (0,8)	0,0007	Нд
II	274 (51,5)	231 (44,2)	93 (38,6)	Нд	p=0,004
III	142 (25,8)	140 (76,7)	69 (28,6)	Нд	Нд
IV	124 (22,5)	121 (23,1)	76 (31,5)	Нд	Нд
Внесуставные проявления РА, n (%):					
всего	322 (58,1)	230 (44)	139 (57,7)	<0,0001	Нд
синдром Шегрена	71 (12,9)	72 (13,8)	41 (17)	Нд	0,007
ревматоидные узелки	173 (31,4)	91 (17,4)	60 (24,9)	<0,0001	Нд
ИПЛ	61 (11,1)	24 (4,6)	20 (8,3)	<0,0001	Нд
D2T РА, n (%)	43 (7,8)	45 (8,6)	19 (7,9)	Нд	Нд
СД 2-го типа, n (%)	52 (9,4)	12 (2,3)	9 (3,7)	<0,0001	0,006
ИМТ, М±SD	27,9±7,8	23,7±4,3	24,8±4,1	<0,0001	<0,0001
Курение, n (%)	67 (12,2)	49 (9,4)	22 (9,1)	Нд	Нд
Сумма баллов CIRS, М±SD	10,9±3,5	6,3±2,2	7,1±2,3	<0,0001	<0,0001
Индекс тяжести CIRS, М±SD	1,8±0,3	2±0,5	1,9±0,4	<0,0001	Нд
Индекс мультиморбидности CIRS, М±SD	2,9±1,2	1,4±0,7	1,6±0,7	<0,0001	<0,0001

**Примечание.** Нд – различия недостоверны; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 – индекс активности болезни с учетом уровня СРБ; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела.

Частота и длительность приема ЛЕФ, по данным анамнеза, в группах также были сопоставимы. У больных с ССЗ при использовании ЛЕФ НР отмечались чаще, чем у пациентов без ССЗ; при сравнении групп А и В: ОШ – 1,8; (95% ДИ 1,3–2,4; p=0,0004) при сравнении групп А и С: p>0,05 (см. рис. 2). В первую очередь это касалось повышения артериального давления (АД) на фоне приема этого препарата: в группе А эта НР зарегистрирована у 30 (7,6%) больных, в группе В – у 7 (2%), в группе С – у 6 (3,4%); при сравнении групп А и В: ОШ – 3,9 (95% ДИ 1,7–9,1; p=0,0006), при сравнении групп А и С: ОШ – 2,3 (95% ДИ 0,9–5,6; p=0,04).

ГКХ в группе А назначался чаще, чем в группе В: у 214 (38,8%) пациентов против 163 (31,2%; ОШ – 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8; p=0,008), но группы А и С по частоте применения ГКХ значимо не различались (p>0,05). Средняя длительность приема препарата во всех группах была сопоставимой. Суммарная частота НР на ГКХ в группе А была выше, чем в группах В и С; при сравнении групп А и В: ОШ – 2,2; (95% ДИ 1,3–3,9; p=0,004) групп А и С: ОШ – 2,1 (95% ДИ 1–4,4; p=0,04).

Частота и длительность приема сульфасалазина, а также его переносимость во всех группах были сопоставимы (см. рис. 2).

ГК применялись чаще в группе А, чем в группе В: у 452 (82%) пациентов против 402 (76,9%), в группе С их использовали 196 (81,3%) больных; при сравнении групп А и В: ОШ – 1,4 (95% ДИ 1–1,9; p=0,04), при сравнении групп А и С: p>0,05. При этом в группе А отмечена большая суммарной длительность терапии ГК: медиана – 39 [12,5; 96] мес по сравнению с таковой в группах В – 28 [9; 76] мес и С – 32 [10,5; 93] мес; при сравнении групп А и В: p=0,02; при сравнении групп А и С: p>0,05. Однако при сравнении с группой С значимых различий не наблюдалось. Выявлена слабая корреляция длительности РА и суммарной длительности терапии ГК (Rs=0,43, p<0,0001). Частота использования, непрерывная длительность приема, а также средняя суточная доза ГК во всех группах, независимо от наличия или отсутствия ССЗ, были сопоставимы.

Медиана времени от дебюта РА до назначения первого ГИБП/тсБВП у пациентов составляла 7–8 лет. Этот период статистически значимо различался только в группах А и В

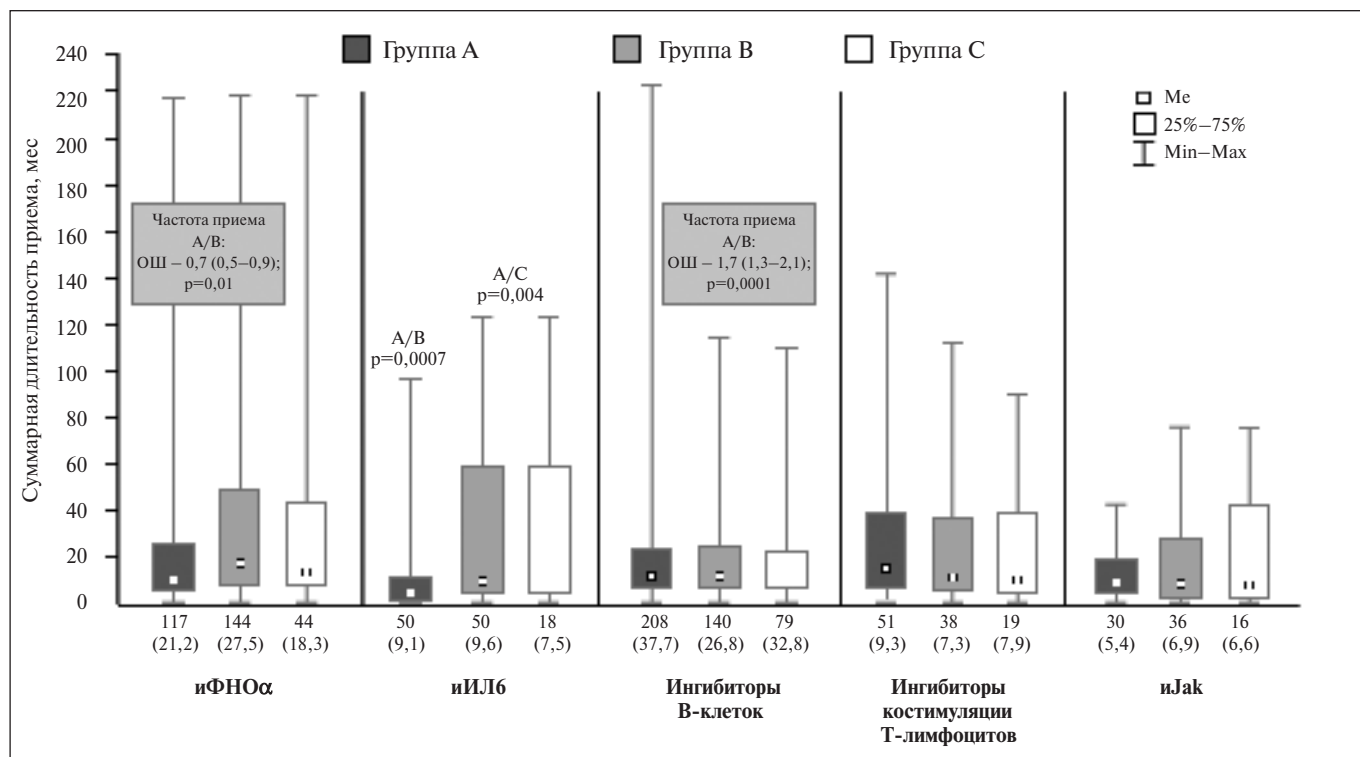


Рис. 3. Длительность и частота предшествующего приема ГИБП/тсБПВП. В скобках – процент больных. Здесь и на рис. 4: иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иJak – ингибиторы Янус-киназы

Fig. 3. Duration and frequency of prior use of bDMARDs/tsDMARDs. The numbers in parentheses indicate the percentage of patients. Here and in Fig. 4: иФНОα – tumor necrosis factor α inhibitors; иJAK – Janus kinase inhibitors

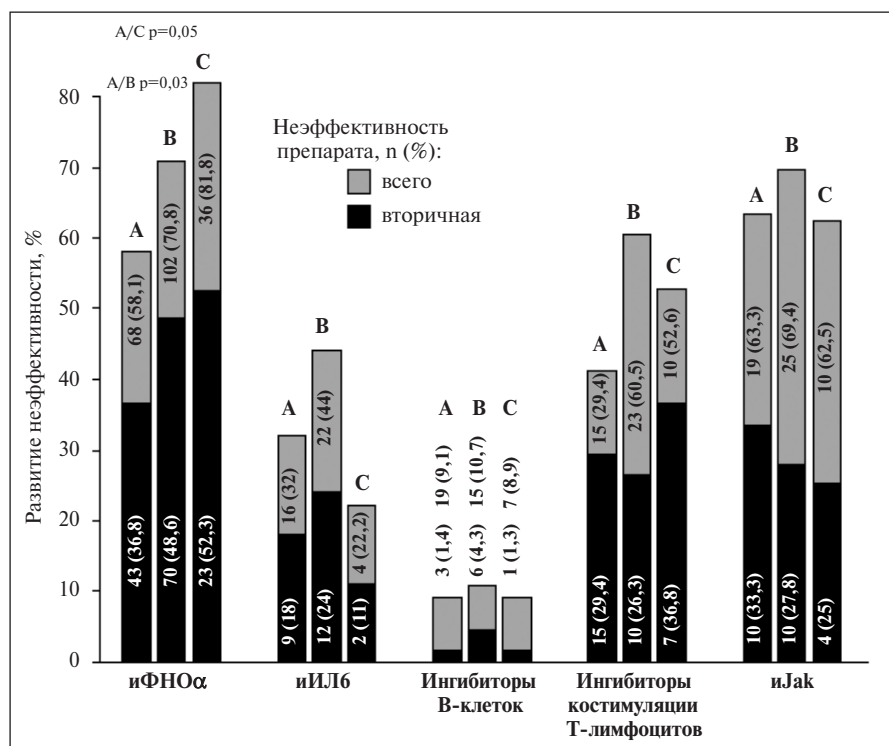


Рис. 4. Частота развития неэффективности разных классов ГИБП/тсБПВП в анамнезе

Fig. 4. Frequency of prior ineffectiveness of different classes of bDMARDs/tsDMARDs

( $p=0,005$ ). Наличие ССЗ у больных РА, сопоставимых по возрасту (группы А и С), не приводило к более раннему назначению им ГИБП/тсБПВП. Наоборот, терапия этими препаратами при наличии ССЗ начиналась в более старшем возрасте (средний возраст начала терапии ГИБП в группе А –  $55,3 \pm 11,7$  года, в группе В –  $42,3 \pm 14,7$  года, в группе С –  $54 \pm 8$  лет; при сравнении групп А и В по этому показателю  $p < 0,0001$ ; при сравнении групп А/С  $p = 0,002$ ). Длительность предшествующей терапии препаратами этих классов и количество разных ГИБП/тсБПВП в группах были сопоставимы.

Результаты анализа предшествующей терапии ГИБП/тсБПВП в исследуемых группах представлены на рис. 3–5.

Сравнительно небольшое число наблюдений предшествующего применения ингибитора стимуляции Т-лимфоцитов и иJak может быть причиной отсутствия статистически значимых различий в частоте развития НР на эти препараты.

**Обсуждение.** Результаты настоящей работы показали, что в исследуемой

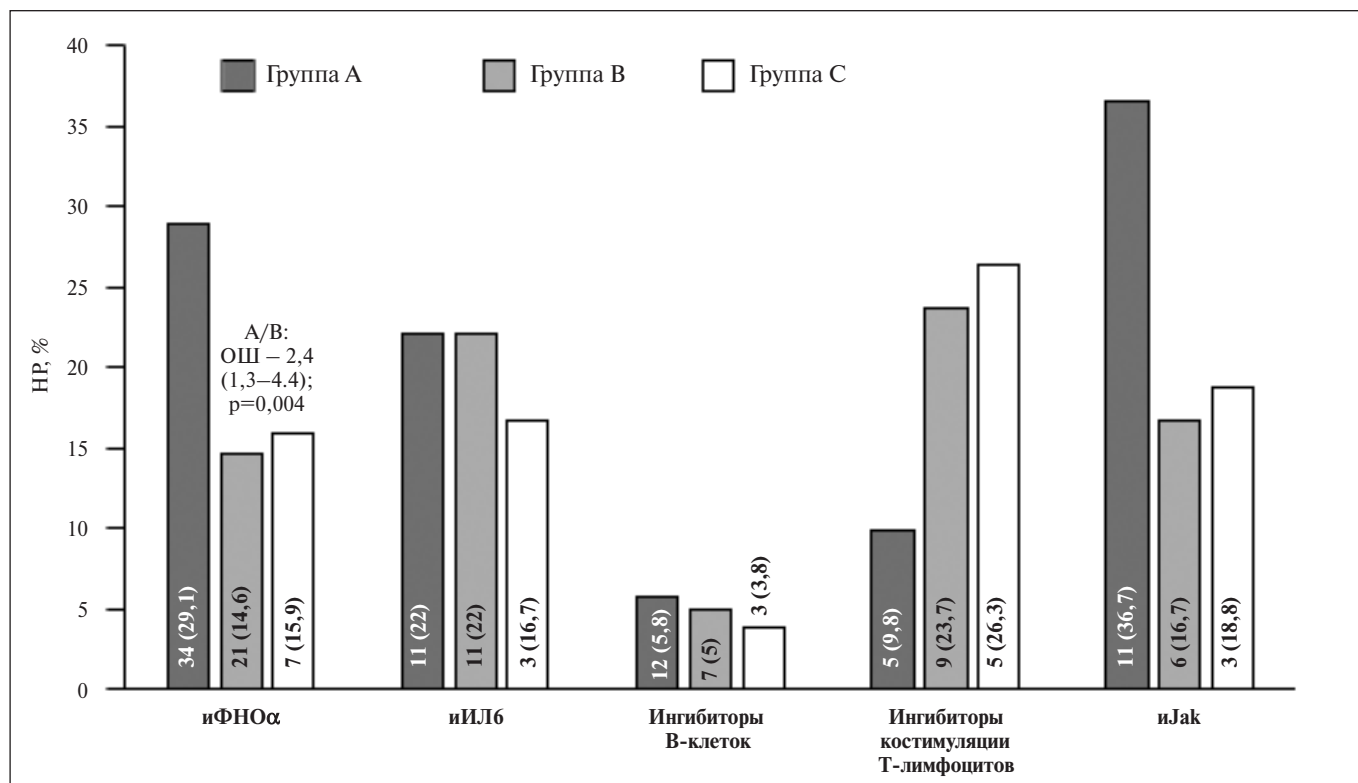


Рис. 5. Частота развития НР в анамнезе на разные классы ГИБП/тсБПВП  
Fig. 5. Frequency of a history of adverse reactions to different classes of bDMARDs/tsDMARDs

когорте практически каждый второй больной (48,7%) в качестве сопутствующей патологии имел те или иные ССЗ, наличие которых ассоциировалось с более старшим возрастом и другими ТФР ССЗ, такими как СД 2-го типа и повышение ИМТ. Это согласуется с данными других авторов [21, 22]. Нами были проанализированы все группы и классы лекарственных препаратов, использованные в фармакотерапии РА у пациентов, включенных в данное исследование: НПВП, ГК, сБПВП, ГИБП и тсБПВП. Влияние различных компонентов фармакотерапии РА на механизмы развития ССЗ суммировано в табл. 2 [18].

Считается, что использование НПВП сопряжено с повышенным риском развития ССЗ [14, 23]. Частота приема НПВП у больных РА с диагностированными ССЗ на момент исследования была ниже, чем у пациентов группы В ( $p=0,02$ ), что указывает на информированность и настороженность ревматологов в отношении необходимости более взвешенного использования НПВП у таких пациентов.

При сопоставлении числа применяемых сБПВП в группах на первый план выходила ассоциация с длительностью РА, а не с наличием или отсутствием ССЗ. При этом значимых различий в качественной структуре базисной терапии РА между группами не выявлено. Однако настораживает в первую очередь использование ЛЕФ у больных РА с ССЗ. Зафиксирована более высокая частота повышения АД при лечении ЛЕФ у больных с уже имеющимися ССЗ, включая АГ (!), в результате чего отмечено значимо большее число случаев НР при приеме этого препарата именно в группе А по сравнению с группами В и С ( $p<0,05$ ). Терапию ЛЕФ у больных РА с ССЗ необходимо проводить с крайней осторожностью, а лучше не использовать его вовсе, поскольку этот

препарат может индуцировать развитие лекарственной гипертонии (2–4% случаев), ингибировать механизмы восстановления сосудов за счет модуляции продукции факторов роста, увеличивать ИМТ и уровень гликемии [18].

В то же время назначение сульфасалазина больным РА с ССЗ (группа А), безусловно, оправдано, поскольку препарат не только эффективно подавляет воспаление, но и оказывает защитное действие на ССС [7, 8, 18, 24, 25].

Нами не выявлено значимых различий в частоте применения МТ и развития НР на этот препарат у больных РА как с наличием, так и с отсутствием ССЗ. Несмотря на убедительные теоретические обоснования, в крупном популяционном исследовании, проходившем в условиях реальной клинической практики, МТ напрямую не снижал частоту развития сердечно-сосудистых событий [10]. Однако имеются доказательства и обратного [26].

Считается, что ГКХ отдельно или в сочетании с другими сБПВП и/или ГИБП/тсБПВП полезен для снижения риска ССЗ у пациентов с РА [18]. В целом мы считаем использование ГКХ у больных активным РА с наличием ССЗ безусловно оправданным (даже без большой надежды на его противовоспалительный потенциал) и безопасным. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие отечественные ревматологи, если судить по частоте назначения и продолжительности использования ГКХ у больных РА в группах А и В. Подобную тактику можно обосновать результатами ретроспективного исследования 1266 пациентов с РА, у которых при приеме ГКХ риск возникновения ССЗ был снижен на 72% [27].

ГК быстро и эффективно подавляют системное и локальное воспаление, связанное с РА, но их использование

Таблица 2. Влияние различных компонентов фармакотерапии РА на атеросклероз и ССЗ  
Table 2. Impact of different components of RA pharmacotherapy on atherosclerosis and CVD

Препарат	Глюкоза	Липиды	АД	Тромбоз	Воспаление	ССЗ
НПВП	0	0	-	-	+	-
ГК	-	-	-	-	+	-
ГКХ	+	+	-	+	+	+
Сульфасалазин	0	0	0	+	+	+/?
МТ	+	0	0	0	+	+
ЛЕФ	0	0	-	0	+	0
иФНО $\alpha$	+	+	0	0	+	+/?
иИЛ6	0	-/?	0	0	+	0
Ингибиторы CD20+	0	+	?	0	+	0
Ингибиторы костимуляции Т-лимфоцитов	+	0	0	0	+	0
иJak	0	-/?	0	-	+	-/?
Статины	0	+	0	0	+	+

**Примечание.** (+) – позитивное, (-) – негативное влияние, 0 – отсутствие влияния, ? – спорные данные.

все еще является предметом дискуссий [6] из-за различных сопутствующих НР со стороны ССС [13, 18]. Учитывая, что нами выявлена прямая корреляция суммарной длительности терапии ГК в анамнезе с длительностью РА ( $R_s=0,43$ ,  $p<0,0001$ ) при отсутствии связи с возрастом, создается впечатление, что в наблюдаемой группе пациентов возраст внес больший вклад в развитие ССЗ, чем предшествующий прием ГК и собственно длительность РА.

Важно, что у больных РА с ССЗ инициация терапии ГИБП/тсБПВП происходила в более позднем возрасте (!), чем у больных РА без ССЗ, даже после коррекции на возрастные различия в группах (при сравнении групп А и С  $p=0,002$ ).

В нашем исследовании у больных РА с ССЗ иФНО $\alpha$  применялись значимо реже, чем у пациентов группы В ( $p<0,0001$ ), но без значимых различий после коррекции по возрасту ( $p>0,05$ ). Интересно, что развитие неэффективности иФНО $\alpha$  по всем причинам в анамнезе у пациентов с ССЗ наблюдалось реже, чем у больных без ССЗ того же возраста (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,1–0,8;  $p=0,005$ ). Интерпретация выявленного феномена, по нашему мнению, важна и требует дальнейших исследований.

Теоретически иИЛ6 должны снижать риск ССЗ, но представленные в литературе данные неоднозначны [18]. В нашем исследовании у больных РА при сопоставимой частоте предшествующего назначения иИЛ6 суммарная длительность их использования при наличии ССЗ была значимо меньшей, чем при отсутствии ССЗ (при сравнении групп А и В  $p=0,007$ ; групп А и С  $p=0,004$ ). Возможно, это может свидетельствовать

либо о клинически явной роли иИЛ6 в предотвращении развития ССЗ у больных РА, либо о неоправданно частом отказе отечественных ревматологов от длительного назначения этих препаратов при уже диагностированных ССЗ. Дизайн данного исследования, к сожалению, не позволяет дать однозначный ответ на этот вопрос.

Частота неэффективности и развития НР при использовании ритуксимаба во всех группах была сопоставимой. На наш взгляд, это важно, поскольку у пациентов, ответивших на лечение этим препаратом, также отмечено улучшение липидного профиля, снижение артериальной жесткости и толщины интима-медиа сонной артерии, тогда как у больных, не ответивших на лечение, не выявлено значительных изменений упомянутых показателей [28].

**Заключение.** В российской когорте больных РА терапия проводилась преимущественно в соответствии с международными и национальными рекомендациями. Однако наблюдались и нежелательные, на наш взгляд, тенденции: неоправданно частое использование ЛЕФ при диагностированных ССЗ (в том числе при наличии гипертонической болезни), более поздняя инициация терапии ГИБП/тсБПВП и необоснованно меньшая продолжительность применения иИЛ6.

Достоверных данных о безусловной ассоциации приема ГК с развитием/наличием ССЗ у больных РА не получено. Однако дизайн исследования не позволяет сделать вывод о ее отсутствии. Меньшая частота неэффективности иФНО $\alpha$  у больных РА с ССЗ может быть случайной и требует дополнительных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, et al. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1396-1404. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210275.
- Avina-Zubieta JA, 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 Sep;71(9):1524-9. doi: 10.1136/

- annrheumdis-2011-200726.
4. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226.
  5. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. Современная ревматология. 2019;13(3):10-16.
  - Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-16. (In Russ.). doi: 10/14412/1996-7012-2019-3-10-16.
  6. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? Современная ревматология. 2023;17(2):16-22.
  - Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):16-22. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22.
  7. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
  8. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
  9. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
  10. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752-762. doi: 10.1056/NEJMoa1809798.
  11. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J*. 2017 Jun 14;38(23):1843-1850. doi: 10.1093/eurheartj/ehw387.
  12. Ghosh R, Alajbegovic A, Gomes AV. NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:536962. doi: 10.1155/2015/536962.
  13. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Галушко ЕА. Длительный прием глюкокортикоидов большими активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». Терапевтический архив. 2023;95(5):380-385.
  - Gordeev AV, Mat'yanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: a therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskiy arkhiv*. 2023;95(5):380-385. (In Russ.).
  14. 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 Mar;74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
  15. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):670-5. doi: 10.1136/ard.2006.062497.
  16. Sharif K, Wätad A, Bragazzi NL, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Jun;42(3):356-362. doi: 10.1111/jcpt.12522.
  17. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1048-1054. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214846.
  18. Atzeni F, Rodriguez-Carrio J, Popa CD, et al. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 May;17(5):270-290. doi: 10.1038/s41584-021-00593-3.
  19. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
  20. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
  21. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-128.
  - Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(2):122-128. (In Russ.).
  22. Трухан ДИ, Иванова ДС, Белус КД. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19-25.
  - Trukhan DI, Ivanova DS, Belus KD. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19-25. (In Russ.).
  23. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80. doi: 10.1056/NEJMoa050405.
  24. Combe B, Landewe R, Daïen CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602.
  25. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;88(5):4-12.
  - Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(5):4-12.
  26. Johnson TM, Sayles HR, Baker JF, et al. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov;80(11):1385-1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220125.
  27. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated with Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 4;5(1):e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867.
  28. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci*. 2016 Feb;31(2):202-7. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.07.2025/25.09.2025/03.10.2025

#### **Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 125020301268-4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the state assignment on topic № 125020301268-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Галушко Е.А. <https://orciorg/0000-0002-2776-4276>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>