

# Характеристика коморбідних станів у хворих на ревматоїдний артрит

I.В. Климаць

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлені огляд літературних даних та результати власних досліджень щодо характеристики та оцінки найбільш значущих та часто виявляємих коморбідних станів у хворих на ревматоїдний артрит.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, коморбідність, супутні захворювання.

Коморбідність (лат. *co* – з-, разом, *morbus* – хвороба) – співіснування двох і/або більше синдромів (трансіндромальна коморбідність) або захворювань (транснозологічна коморбідність) в одного пацієнта, патогенетично пов'язаних між собою чи таких, які співпадають за часом (хронологічна коморбідність) (Смулевич А.Б., 2001).

Уперше термін «коморбідність» запропонував у 1970 р. Alvan Feinstein – видатний американський лікар, дослідник та епідеміолог, який зробив значний внесок в техніку проведення клінічних досліджень, особливо в галузі клінічної епідеміології. Alvan Feinstein вкладав у цей термін уявлення про наявність додаткової клінічної картини, яка вже існує або може з'явитися самостійно, крім наявного захворювання, і завжди відрізняється від нього [11].

Ревматоїдний артрит (РА) – автоімунне захворювання з невідомою етіологією, для якого характерним є симетричний ерозивний артрит (синовіт) та широкий спектр позасуглобових (системних) проявів [1].

За даними МОЗ України, у 2010 р. поширеність РА в абсолютних показниках становила 116 492 хворих (серед яких понад 52 000 – особи працездатного віку), а захворюваність – 6190 [2].

Втрата працездатності і зростання інвалідності є найважливішим соціально-економічним наслідком РА. Вона може початися вже на ранній стадії розвитку хвороби і стає позитивною проблемою у 27% хворих на РА протягом перших трьох років після початку хвороби, а через 8–11 років виникає приблизно у 85% пацієнтів, які потребують постійного сучасного медикаментозного лікування, проведення реабілітаційних заходів, обов'язкової госпіталізації при загостренні хвороби, нерідко складних ортопедичних оперативних втручань. Рівень смертності у хворих на РА вищий, принаймні, у два рази, ніж у загальній популяції. Даний показник погіршується з кожним роком [2].

Початок захворювання припадає на 30–55 років, коли пацієнти нерідко набувають або вже мають й інші супутні (коморбідні) захворювання (Насонов Е.Л., 2010). Проблема коморбідних станів у пацієнтів з РА є актуальною для сучасної

практичної ревматології. Цікавість дослідників до коморбідних станів при РА зумовлений впливом останніх на перебіг і прогноз самого захворювання, вибір тактики лікування та на якість життя хворих. Супутні захворювання можуть з'явитися до розвитку РА, в період загострення або ремісії, а також можуть бути ускладненням хронічного автоімунного запалення та/або його терапії. Слід також урахувати різний ступінь «взаємодії» самого захворювання РА та супутніх захворювань. Наприклад, деякі види злоякісних новоутворень не залежать від наявності РА у хворого, в той самий час хронічне запалення, що є характерним при РА, підвищує ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [13, 15, 17]; або препарати, що використовують в терапії РА, збільшують ризик ураження травного тракту (ТТ), гепатобілярної системи (ГБС) і частоту інфекційних захворювань [9].

За даними одного з найбільших досліджень щодо коморбідних станів при РА, 58% хворих на РА мають хоча б одне супутнє захворювання і 25% – кілька супутніх захворювань (Symmons D., 2006). Супутня патологія, за даними літератури, впливає на функціональний стан хворих на РА, а саме – погіршує фізичну працездатність незалежно від призначеної базисної терапії (БТ) та активності хвороби (Radner H., 2010).

Серед коморбідних захворювань та ускладнень РА, що найбільш часто діагностують, виділяють ССЗ, інфекції, хвороби ТТ, печінки та жовчовивідних шляхів, інтерстиціальну хворобу легень, амілоїдоз, переломи різних локалізацій, метаболічні порушення та злоякісні новоутворення. Деякі з них більшою мірою впливають на фізичну і/або соціальну активність пацієнтів, інші – на призначену терапію, треті значно підвищують ризик летальності. Наприклад, інтерстиціальна хвороба легень, ССЗ та злоякісні новоутворення більшою мірою асоційовані з летальністю, в той час як супутня депресія – з втратою працездатності. Група американських вчених, ґрунтуючись на результатах аналізу Національного банку даних з ревматичних захворювань в США (National Data Bank for Rheumatic Disease – NDB), вивчала вплив різних коморбідних станів на перебіг та наслідки при РА. Оцінювали такі показники: смертність, частота госпіталізацій, соціальна адаптація, інвалідизація, функціональний статус пацієнтів, витрати на лікування. Їхні дані представлені в табл. 1, де за ступенем впливу (з 1-го по 5-е місце) розподілені найбільш значущі супутні захворювання [13, 18].

Як видно з табл. 1, найбільший вплив на перебіг та наслідки у хворих на РА мають хвороби легень, ССЗ, ураження ТТ та печінки, цукровий діабет, переломи, депресія.

Таблиця 1

**Вплив коморбідних станів, що найбільш часто виявляють, на перебіг та наслідки РА у хворих (за даними NDB)**

Наслідки	Коморбідні стани (в порядку зменшення значущості)				
	1	2	3	4	5
Смертність	Ураження легень	Інфаркт міокарда	Переломи	Інсульт	Цукровий діабет
Госпіталізації	Інфаркт міокарда	Ураження легень	Інші ССЗ	АГ	Депресія
Втрата працездатності	Депресія	Цукровий діабет	Ураження легень	-	Інші хвороби ТТ
Функціональний стан (HAQ) *	-	Переломи	Цукровий діабет	Виразки ТТ	-
Витрати на лікування	Ураження легень	Хвороби печінки	-	АГ	Інші ССЗ

Примітка. \* – HAQ – Health Assessment Questionnaire; АГ – артеріальна гіпертензія.

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА та осіб групи контролю

Показник	Розподільча ознака	Хворі на РА, n=126		Група контролю, n=30	
		n	%	n	%
Стать	Жінки	102	80,95	25	83,33%
	Чоловіки	24	19,05	5	16,67%
Вік	Молодий (20-29 років)	12	9,52	4	13,33
	Зрілий (30-44 років)	41	32,54	9	30,00
	Середній (45-55 років)	73	57,94	17	56,67
Тривалість захворювання	До 5 років	48	38,10	-	-
	≥5 - <10 років	52	41,27	-	-
	≥ 10 років	26	20,63	-	-

Таблиця 3

Розподіл хворих на РА за імунологічним варіантом, ступенем активності, рентгенологічною стадією та ступенем порушення функції суглобів

Показник	Розподільча ознака	Кількість хворих на РА, n=126	
		n	%
Імунологічна характеристика	Серопозитивний за РФ	87	69,05
	Серонегативний за РФ	39	30,95
Ступінь активності	I (мінімальний)	7	5,56
	II (помірний)	79	62,7
	III (високий)	40	31,75
Рентгенологічна стадія	I	3	2,38
	II	51	40,48
	III	58	46,03
	IV	14	11,11
Порушення функції суглобів, ступінь	I	7	5,56
	II	80	63,49
	III	39	30,95
З системними проявами		33	26,19

**Мета дослідження:** оцінювання та характеристика коморбідних станів, що є найбільш значущими та які часто виявляють, у хворих на РА.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Набір та обстеження хворих проводили на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на базі відділення алергології та ревматології Комунального закладу київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня». У дослідження було включено 126 хворих віком від 18 до 55 років, яким встановлений діагноз РА (відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматологів – АРА, 1987) та які надали письмову згоду пацієнта на участь в дослідженні.

У якості групи контролю обстежено 30 осіб без автоімунної патології, запальних станів та захворювань, хронічних захворювань в активній фазі, які не вживали регулярно будь-які медикаментозні засоби та підписали форму інформованої згоди на участь в дослідженні – 25 жінок та 5 чоловіків (83,3% та 16,7% відповідно) віком від 27 до 52 років, в середньому 42,4±8,6 року.

Основні дані щодо клініко-демографічної характеристики хворих на РА та групи контролю наведені у табл. 2.

Серед включених у дослідження хворих на РА переважали пацієнти жіночої статі (80,9%). Під час аналізу тривалості захворювання на момент включення в дослідження тривалість захворювання на РА коливалась від 1 до 25 років, середня тривалість захворювання склала 7,2±5,4 року.

Відповідно до класифікації віку, рекомендованої Європейським регіональним бюро Всесвітньої організації охорони

здоров'я (Київ, 1963), усі обстежені хворі та особи групи контролю були розподілені на три вікові групи: молодий (20–29 років), зрілий (від 30 до 44 років) та середній (від 45 до 55 років) вік. Середній вік хворих на РА склав 43,8±8,8 років, від 20 до 55 років. Середній вік осіб групи контролю склав 42,4±8,6 років, від 27 до 52 років.

Загальна клініко-лабораторна та інструментальна характеристика хворих на РА представлена в табл. 3.

Серед включених в дослідження хворих на РА відповідно до імунологічної характеристики переважали особи з серопозитивним варіантом артриту за наявності РФ – 87 (69,1%) хворих, серонегативний варіант артриту діагностовано у 39 (30,9%) хворих на РА, що відповідає епідеміологічним дослідженням щодо співвідношення серологічних варіантів перебігу РА в популяції [4, 6, 7, 16].

На момент включення в дослідження 85 (67,5%) хворих на РА вживали метотрексат в тижневій дозі 7,5–20,0 мг разом із фолієвою кислотою в дозі 5,0 мг на тиждень, 31 (24,6%) – лефлуномід в дозі 20 мг/добу, 10 (7,9%) – не одержували препаратів базисної терапії (з них 6 (60%) вживали глюкокортикоїди (ГК) і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), 4 (40%) – лише НПЗП); 37 (29,4%) хворих на РА вживали ГК 10–30 мг/добу у перерахунку на преднізолон разом з препаратами базисної терапії (метотрексат, лефлуномід) та НПЗП; 4 (3,17%) – імунобіологічну терапію (інфліксимаб) в дозі 3 мг/кг маси тіла разом з препаратами базисної терапії (метотрексат) та НПЗП. Усі хворі на РА (100%) отримували НПЗП у стабільній дозі. Після первинного обстеження та включення в дослідження усім хво-

Частота виявлення супутньої патології у групі хворих на РА та в групі контролю

Супутні захворювання і стани	Хворі на РА, n=126		Група контролю, n=30	
	n	%	n	%
Ішемічна хвороба серця	12	9,52*	0	0
Артеріальна гіпертензія	47	37,3*	0	0
Вегетосудинна дистонія	2	1,58*	1	3,3
Дисліпідемія	76	60,32*	2	6,67
Виразкова хвороба шлунка та/або дванадцятипалої кишки в стадії ремісії	6	4,76*	1	3,3
Хронічний гастродуоденіт в стадії ремісії	29	23,0	3	10,0
Хронічний панкреатит в стадії ремісії	19	15,07	5	16,67
Жирова інфільтрація печінки	77	61,1*	2	6,67
Холестероз жовчного міхура	38	39,18*	1	3,33
Хронічний холецистит	46	47,42*	3	10
Жовчнокам'яна хвороба	8	8,25*	0	0
Цукровий діабет тип 2 в стадії компенсації	3	2,38*	0	0
Дифузний зоб щитоподібної залози без порушення функції	5	3,96*	0	0
Автоімунний тиреоїдит без порушення функції	35	27,77*	0	0
Хронічний бронхіт в стадії ремісії	3	2,38	4	13,3
Остеохондроз хребта	42	33,3	6	20,0

Примітка. \* – різниця із показником групи контролю достовірна;  $p < 0,05$ .

рим проводили корекцію медикаментозної терапії урахувавши показники активності запального процесу та комплексного оцінювання стану хворого на РА.

Лабораторне дослідження проводили в лабораторії КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Ультразвукове дослідження стану ГБС виконували на ультразвуковому апараті ULTIMA PRO-30 («РАДМІР», Харків) із застосуванням конвексного датчика С2-5 МГц за загальноприйнятною методикою.

Статистичне оброблення отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми «Microsoft Excel». Оцінювали середні значення, їх похибки і достовірність статистичних показників ( $p$ ), достовірними вважали показники при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Супутню патологію в неактивній фазі зареєстровано у більшості включених у дослідження хворих на РА (65,1%). Виявлену та зареєстровану супутню патологію в групі хворих на РА та в групі контролю представлено в табл. 4.

При оцінюванні загальної структури супутніх захворювань у хворих на РА переважала патологія серцево-судинної системи (46,8%), що відповідає міжнародним даним про більш часте ураження у хворих на РА в порівнянні з загальною популяцією саме серцево-судинної системи [12]. Значну частку супутніх захворювань складає патологія ГБС – 76,9%, зареєстрована на основі проведеного нами УЗД. В 60,3% випадків спостерігаються метаболічні порушення (дисліпідемія). У 34,9% випадків спостерігались морфо-функціональні порушення травної системи в неактивній фазі. У 31,7% хворих на РА діагностовано патологію щитоподібної залози без порушення функції. У 33,3% хворих на РА виявлено остеохондроз хребта. Серед осіб групи контролю супутні захворювання в неактивній фазі виявлені у 8 (26,7%) осіб.

На момент включення в дослідження та за результатами опитування в анамнезі хворих на РА та в групі контролю серйозних інфекційних захворювань (туберкульоз, ВІЛ, вірусні гепатити), інтерстиціальної хвороби легень, амілоїдозу та злоякісних новоутворень не виявлено.

Таким чином, відповідно до проведеного статистичного аналізу, супутня патологія спостерігалася більше ніж у половини

хворих на РА. Як видно із наведених даних в табл. 4, частота виявлення ССЗ (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія), патології ГБС (жирова інфільтрація печінки, холестероз жовчного міхура, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба), метаболічних порушень (дисліпідемія), автоімунного тиреоїдиту, захворювань верхніх відділів ТТ в групі хворих на РА достовірно перевищувала частоту цих захворювань в групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Усе більш очевидним стає той факт, що наявність супутніх захворювань відіграє важливу роль у перебігу та наслідках у хворих на РА. Супутні захворювання у хворих на РА асоціюються із погіршенням стану та прискоренням розвитку інвалідності та смертності. Наявність супутньої патології у хворих на РА асоціюється з меншою клінічною ефективністю базисної терапії та тенденцією до більшого рентгенологічного прогресування артриту, у зв'язку з чим ця категорія пацієнтів потребує ретельного контролю перебігу захворювання та своєчасної корекції базисної терапії. І хоча після введення високоефективних лікарських препаратів, таких, як метотрексат, лефлуномід і біологічних агентів, у схемі лікування хворих на РА довгостроковий прогноз захворювання значно покращився, тим не менш, супутні захворювання можуть скоротити тривалість життя хворих на РА та підвищити смертність. У хворих на РА з коморбідних станами з достовірно більш високою частотою розвиваються побічні ефекти при застосуванні базисних препаратів, зокрема майже в два рази частіше діагностують ускладнення з боку ТТ та ГБС. Частота розвитку серйозних побічних ефектів у хворих на РА істотно не залежить від призначеної базисної терапії та від наявності чи відсутності супутніх захворювань.

На сьогодні опубліковані дані єдиного проведеного на даний момент популяційного проспективного багатоцентрового міжнародного (17 країн з 5 континентів) дослідження COMORA (COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis), яке було присвячене оцінюванню поширеності та терапії супутніх захворювань у хворих на РА в реальній клінічній практиці різних країн. У це дослідження було включено 3920 пацієнтів (середній вік  $56 \pm 13$  років, жінок – 81,7%, тривалість хвороби –  $9,6 \pm 8,7$  року,  $DAS28 = 3,7 \pm 1,6$ ) [8]. За результатами дослідження серцево-судинні катастрофи (ІМ + інсульт) були зареєстровані у 236 (6%)

пацієнтів з РА, 162 (68,6%) з них отримували антитромботичну терапію. Із загального числа хворих на РА низькі дози аспіріну з профілактичною метою повинні були отримувати, але не отримували 9,5% пацієнтів. Були вперше виявлені артеріальна гіпертензія у 18% пацієнтів, цукровий діабет 2-го типу – у 3,7%, дисліпідемія – у 11% хворих на РА, які раніше не мали цих діагнозів і не отримували необхідну терапію.

Результати дослідження COMORA та результати нашого дослідження свідчать про недостатній адекватному контроль за супутніми захворюваннями у хворих на РА.

### ВИСНОВКИ

За результатами нашого дослідження, супутня патологія спостерігається більше ніж у половини хворих на РА. У порівнянні з групою контролю, в групі хворих на РА коморбідні стани достовірно перевищують частоту супутніх захворювань ( $p < 0,05$ ): ССЗ (ішемічна хвороба серця – 9,5%, артеріальна гіпертензія – 37,3%), патологія ГБС (жирова інфільтрація печінки – 61,1%, холестероз жовчного міхура – 39,2%, хронічний холецистит – 47,4%, жовчнокам'яна хвороба – 8,3%), метаболічні порушення (дисліпідемія – 60,3%), аутоімунний тиреоїдит – 27,7%, захворювання верхніх відділів ТТ (виразкова хвороба шлунку та/або дванадцятипалої кишки – 4,76%).

Ураховуючи результати проведеного дослідження, виникає питання про те, як покращити цю ситуацію. Коморбідні стани у хворих на РА діагностуються часто, впливають на перебіг і прогноз РА. Отже, в клінічній практиці необхідно своєчасно виявляти коморбідні стани у хворих на РА та при складанні плану ліку-

вання та моніторингу враховувати їхню наявність, оскільки супутня патологія суттєво погіршує прогноз основного захворювання, впливає на ефективність і переносимість базисної терапії. Нові протиревматичні препарати, що застосовують останнім часом, можуть значуще зменшувати активність РА. У майбутньому найбільш привабливими виявляться ті препарати, які зможуть не тільки зменшувати активність РА, а й будуть знижувати ризик розвитку будь-яких супутніх хвороб, ураховуючи те, що половина пацієнтів з РА мають два і більше коморбідних станів. Необхідно враховувати вплив препаратів базисної терапії РА на різноманітні супутні захворювання, що вимагає ретельного розроблення дизайну досліджень, багаторічного спостереження. Одним із завдань для лікаря-ревматолога при консультуванні та лікуванні хворих на РА повинно стати періодичне проведення оцінювання супутніх захворювань у хворих на РА. Ця робота повинна здійснюватися у співпраці з сімейними лікарями та іншими спеціалістами, що спостерігають хворого на РА. Таким чином, ведення хворих на РА вимагає міждисциплінарного підходу та взаємодії між лікарями різних спеціальностей.

**Перспективи подальших досліджень.** Краща ідентифікація, розуміння та управління супутніми захворюваннями у хворих на РА мають великий потенціал для поліпшення якості життя і виживання даної категорії хворих. Розроблення та впровадження стандартизованих програм для виявлення, управління та запобігання розвитку супутніх захворювань у хворих на РА, тісна співпраця сімейного лікаря, ревматолога та інших медичних працівників може значною мірою сприяти кращому виявленню та зниженню поширеності супутніх захворювань у хворих на РА.

### Характеристика коморбидных состояний у больных ревматоидным артритом И.В. Климась

В статье представлены обзор литературных данных и результаты собственных исследований характеристики и оценки наиболее значимых и часто диагностируемых коморбидных состояний у больных ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, коморбидность, сопутствующие заболевания.

### Characteristics of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis I. V. Klimasya

The article presents a review of the literature data and the results of our own research characterization and evaluation of most significant and frequent comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, comorbidity, comorbid conditions.

### Сведения об авторе

Климась Ирина Валентиновна – кафедра семейной медицины Института семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 525-51-18

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ від 12.10.2006 № 676 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія».
2. Наказ МОЗ від 11.04.2014 № 263 Адаптована клінічна настанова «Ревматоїдний артрит».
3. Насонов Е.Л., редактор. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. Насонова В.А., Бунчук Р.В. Ревматические болезни. Руководство для врачей. – М.: Медицина – 1997. – 520 с.
5. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2014. – 52, № 3. – С. 283–289.
6. Alarcon G.S. Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In: Arthritis and Allied Conditions // A Textbook of rheumatology. 13 th. Edition. W.J. Koopman. Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, London. – 1997. – Vol. 1. – P. 679–698.
7. Dedhia H.V., Di Bartolomeo A. Rheumatoid arthritis. // Crit. Care. Clin. – 2002. – Vol. 18, № 4. – P. 841–854.
8. Dougados M., Soubrier M., Antunez A., et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) // AnnRheum Dis. – 2014. – Vol. 73, № 1. – P. 62–68.
9. Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 308–312.
10. Gullick N.J., Scott D.L. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 469–483.
11. Gijzen R., Hoeymans N., Schellevis F. G., Ruwaard D., Satariano W.A. Causes and consequences of comorbidity: a review // Journal of Clinical Epidemiology. – 2001. – Vol. 54, issue 7. – P. 661–674.
12. Luqmani R., Hennell S., Estrach C. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first 2 years) // Rheumatology. – 2009. – P. 1–23.
13. Michaud K., Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 885–906.
14. Mikuls T.R., Saag K.G. Comorbidity in rheumatoid arthritis // Rheum Dis Clin North Am. – 2001. – Vol. 27, № 2. – P. 283–303.
15. Nicola P.J., Crowson C.S., Maradit-Kremers H., et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 60–70.
16. Rosenstein E.D., Kushner L.G., Kramer N. Rheumatoid arthritis. // J. Am. Dent Assoc. – 1999. – Vol. 130, № 10. – P. 1424–1426.
17. Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N., et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65, № 12. – P. 1608–1612.
18. Wolfe F., Michaud K. Data collection, maintenance, analysis for rheumatic disease research // Rheum Dis Clin North Am. – 2004. – Vol. 30, № 4. – P. 753–768.

Статья поступила в редакцию 31.01.2015