

# Особенности клиники и фармакотерапии ревматоидного артрита у больных сахарным диабетом

Ю.А Ускова, З.Ю. Мутовина, И.В. Пожаров, И.В. Розанова, А.В. Гордеев

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ  
ФГУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ

Данное исследование проведено с целью оценки особенности течения и фармакотерапии у пациентов с сочетанием наиболее распространенного аутоиммунного заболевания – ревматоидного артрита и сахарного диабета. Проанализированы особенности дебюта, клиническое течение, лабораторная характеристика ревматоидного артрита, особенности подбора базисной противоревматической терапии, особенности течения сахарного диабета и структура сахароснижающей терапии у 56 больных, наблюдавшихся в отделении с 1985 по 2008 гг. Оценена эффективность базисной противоревматической терапии. Основными выводами являются следующие: пациенты с ревматоидным артритом и сахарным диабетом нуждаются в проведении адекватной базисной противоревматической терапии. Наличие сахарного диабета не является препятствием к назначению глюкокортикостероидов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, дебют ревматоидного артрита, пожилой возраст, базисная противовоспалительная терапия, сахарный диабет, сахароснижающая терапия..

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) является самым частым аутоиммунным заболеванием человека. Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5–2% (среди женщин старше 65 лет – 5%). Заболевание характеризуется поражением людей любого возраста (в том числе наиболее трудоспособного); выделяют два «пика» заболеваемости ревматоидным артритом: до 30 и после 55 лет. Для РА характерно эрозивное поражение суставов, системное поражение внутренних органов, тенденция к неуклонному прогрессированию и частая инвалидизация. Затраты на лечение пациентов с ревматоидным артритом велики, в связи с чем представляется важным определение оптимального метода базисной терапии в каждом индивидуальном случае.

В последние годы большое внимание уделяется иммунным механизмам развития атеросклероза; в частности, многими авторами показано, что при системном воспалительном процессе, каковым является и РА, атеросклеротический процесс прогрессирует быстрее, чем в общей популяции, в связи с чем у больных ревматоидным артритом достоверно выше частота сердечно-сосудистых проблем. Проблеме сердечно-сосудистой патологии при РА посвящено большое количество работ. Также предполагается, что и иные, широко распространенные в популяции у людей пожилого возраста заболевания, такие как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, доброкачественные и злокачественные новообразования, туберкулез, остеоартрит, остеопороз могут иметь свои особенности течения и прогноза у пациентов с РА [P. van Riel; M. Bely and A. Apathy, 2004].

Вопрос ассоциации РА и СД обсуждается в научной литературе, начиная с первой половины XX в. [10]. Было доказано, что хронический системный воспалительный процесс предрасполагает как к формированию инсулинорезистентности, так и к развитию сахарного диабета (наиболее четкая корреляция отмечена между формированием инсулинорезистентности и повышенным уровнем С-реактивного белка [7, 4, 6]). Имеются данные о повышенном риске развития РА у больных СД 1 типа [1]. Тем не менее, существование статистически досто-

верной корреляции между РА и СД 2 типа подвергается сомнению [5, 2, 8]. Распространенность СД 2 типа среди больных РА, по данным многих авторов, не превышает таковую в общей популяции.

Несомненно, представляет интерес влияние базисной противоревматической терапии на углеводный обмен; например, имеются данные о том, что терапия гидроксихлорохином снижает риск развития СД [3]; много сообщений посвящено вопросу снижения инсулинорезистентности у больных РА, получающим биологическую терапию [9]. В целом же, в доступной научной литературе имеется мало данных об особенностях клиники, течения и базисной противоревматической терапии у больных РА и СД.

## Цель исследования

Изучить особенности течения ревматоидного артрита и фармакотерапии у больных сахарным диабетом.

## Материалы и методы

В отделении нефрологии и ревматологии ФГУ ЦКБ УДП РФ в период с 1985 по 2008 гг наблюдались 56 пациентов с РА и СД. Проведен анализ клинического течения, лабораторных и инструментальных данных на момент дебюта РА и в процессе динамического наблюдения.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст дебюта РА составил 68 [62;73] лет. В данной группе пациентов преобладали женщины: они составили 80,4% (45) от общего числа больных. В дебюте РА преобладали пациенты с полиартритом, они составили 34% (19) от группы; пациенты с олигоартритом в дебюте составили 10,7% (6), с моноартритом – 5,3% (3). Заболевание началось с крупных суставов у 17,9% (10) больных. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) в дебюте РА оказались 24 пациента, что составило 70,6% от наблюдаемой группы. Среди пациентов данной группы дебют РА в пожилом возрасте имел место у 62,5% (35). Шестеро больных (10,7%) переносили ревматическую полимиалгию. Анализ внесуставных проявлений РА представлен в таблице 1. Из сопутствующих

Таблица 1

## Клиническая характеристика 56 больных ревматоидным артритом и сахарным диабетом

Клиническая характеристика	N=56
Пол, n (%)	
мужчины	11 (19,6)
женщины	45 (80,4)
Возраст дебюта РА, годы	68 [62;73]
Дебют РА в пожилом возрасте, n (%)	35 (62,5)
Полиартрит в дебюте, n (%)	19 (34)
Олигоартрит в дебюте, n (%)	6 (10,7)
Моноартрит в дебюте, n (%)	3 (5,3)
Серопозитивный в дебюте, n (%)	24 (70,6)
Серонегативный в дебюте, n (%)	10 (29,4)
Дебют с крупных суставов, n (%)	10 (17,9)
Внесуставные проявления, n (%), в том числе:	19 (33,4)
лихорадка	15 (26,8)
потеря массы тела более 5 кг	10 (17,9)
лимфаденопатия	2 (3,6)
ревматоидные узлы	3 (5,4)
плеврит	0
перикардит	0
периферическая полинейропатия	0
кожный васкулит	1 (1,8)
васкулит внутренних органов	0
поражение органа зрения	1 (1,8)
синдром Сьегрена	2 (3,6)
Возраст дебюта сахарного диабета	71 [65,5; 78]
Инсулинпотребный диабет, n (%)	6 (10,7)
Сопутствующие заболевания:	
ХПН, n (%)	22 (39,3)
ИБС, n (%)	35 (62,5)
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (7,1)
Нарушения ритма сердца, n (%)	9 (16,1)
ОНМК, n (%)	2 (3,6)
Легочная гипертензия, n (%)	2 (3,6)
Ревматическая полимиалгия, n (%)	6 (10,7)
Гигантоклеточный артериит, n (%)	1 (1,8)

заболеваний имели место артериальная гипертензия (42–75% больных), ИБС 35 (62,5%), нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, пароксизмальная или постоянная форма мерцательной аритмии) у 9 (16,1%) больных, в анамнезе – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у 2 (3,4%) больных, острый инфаркт миокарда (ОИМ) у 4 (7,1%) больных. У 39,3% (22) имели место явления хронической почечной недостаточности (ХПН); у двоих (3,6%) отмечалась легочная гипертензия. Средний возраст начала СД составил 71 год [65,6; 78]. Потребность в инсулинотерапии на момент дебюта РА имела место у 6 (10,7%), остальные пациенты (89,3%) получали пероральные сахароснижающие препараты или углеводный обмен компенсировался соблюдением строгой диеты. В динамике, за время наблюдения, структура сахароснижающей терапии не претерпела значимых изменений. Динамика показателей гликемии представлена в таблице 2.

При анализе структуры фармакотерапии ревматоидного артрита можно отметить следующее. Глюкокортикостероиды получали в дебюте заболевания 22 (44%) больных, в дальнейшем их число снизилось до 15

Таблица 2

## Сравнительная клиническая характеристика больных РА и СД за период наблюдения

Показатель	На момент дебюта РА	В динамике	
Активность DAS28	5,4 [4,2; 6,96]	4,6 [3,2; 5,3]	P=0,0003
HAQ	1,9 [0,75; 2,5]	1,5 [0,9; 1,9]	P=0,002
Рентгенологическая стадия	N=52	N=34	
1, n (%)	7 (13,4)	2 (5,9)	P<0,05*
2, n (%)	24 (46)	9 (26,5)	
3, n (%)	19 (36,5)	20 (58,8)	
4, n (%)	2 (3,8)	3 (8,8)	
СКФ	63,8 [40; 90]	62,4 [45; 85]	p>0,05
Уровень гликемии натощак	5,5 [4,6; 7,3] N=48	6,1 [5,0; 7,9] N=31	P=0,004
Гликемический профиль			
8.00	6,3 [5,4; 8,4]	5,5 [4,6; 6,5]	P=0,6
12.00	9,2 [5,7; 12]	7,1 [5,3; 9,0]	P=0,4
17.00	10,2 [8,6; 13]	11,2 [9,9; 13,7]	P=0,02
21.00	6,3 [5,5; 10,4]	7,3 [6,2; 8,6]	P**

\* – Фишер,  $\chi^2$

\*\* – значение недостоверно из-за малого числа наблюдений.

(53,6%). Все наши пациенты получали базисную противоревматическую терапию. Структура фармакотерапии ревматоидного артрита представлена в таблице 3. В качестве базисных противоревматических препаратов назначались следующие: гидроксихлорохин (был отменен у двоих больных в связи с недостаточной эффективностью и необходимостью усиления БПРТ), сульфасалазин (доза препарата увеличивалась за время наблюдения в связи с недостаточной эффективностью), лефлуномид (доза препарата была снижена в одном случае в связи с побочными эффектами, и в одном случае препарат был отменен по другим причинам), метотрексат (за период наблюдения значительно увеличилось число больных, получающих препарат, а также повышалась доза препарата в связи с недостаточной эффективностью, а также в связи с прочими причинами, препятствующими смене БПРТ).

При анализе уровня гликемии натощак были получены следующие статистически достоверные данные: уровень гликемии натощак составил в дебюте заболевания 5,5 ммоль/л [4,6; 7,3], по мере прогрессирования РА – 6,1 [5,0; 7,9]. При анализе гликемического профиля в динамике выявлено статистически достоверное повышение уровня гликемии в 17.00. Наиболее вероятной причиной данного повышения уровня гликемии представляется прием глюкокортикостероидов. Следует подчеркнуть, что, несмотря на наличие СД, пациентам назначались глюкокортикостероиды (ГКС) в связи с несколькими причинами: в качестве «bridge»-терапии в связи с высокой активностью РА в дебюте, в связи с высокой активностью РА у больных и наличием противопоказаний к назначению цитостатических препаратов (метотрексат, лефлуномид): в первую очередь, снижение скорости клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия; в связи с наличием сопутствующих заболеваний, таких как ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный ар-

Таблица 3

## Структура фармакотерапии больных ревматоидным артритом и сахарным диабетом

Препарат	В дебюте РА	В динамике
НПВП, n (%)	38 (59,1)	0
Глюкокортикостероиды		
Не получали, n (%)	28 (56)	13 (46,4)
3,75мг/сут, n (%)	0	2 (7,1)
5мг/сут, n (%)	5 (10)	3 (10,7)
7,5мг/сут, n (%)	0	3 (10,7)
10мг/сут, n (%)	10 (20)	3 (10,7)
11,25мг/сут, n (%)	0	1 (3,6)
15мг/сут, n (%)	4 (8)	1 (3,6)
20мг/сут, n (%)	1 (2)	1 (3,6)
45мг/сут, n (%)	0	1 (3,6)
Гидроксихлорохин		
200мг/сут, n (%)	2 (4,3)	0
400мг/сут, n (%)	2 (4,3)	2 (4,3)
Сульфасалазин		
0,5г/сут, n (%)	0	1 (3,3)
1,0г/сут, n (%)	2 (4,3)	0
1,5г/сут, n (%)	6 (12,8)	1 (3,3)
2,0г/сут, n (%)	6 (12,8)	5 (16,7)
2,5г/сут, n (%)	1 (2,3)	0
3,0г/сут, n (%)	0	3 (10)
Метотрексат		
7,5мг/нед, n (%)	2 (4,3)	3 (10)
10мг/нед, n (%)	4 (8,5)	4 (13,3)
12,5мг/нед, n (%)	1 (2,3)	1 (3,3)
15мг/нед, n (%)	3 (6,4)	3 (10)
17,5мг/нед, n (%)	0	1 (3,3)
Лефлуноמיד		
10мг/сут, n (%)	0	1 (3,3)
20мг/сут, n (%)	14 (29,2)	12 (40)
Инфликсимаб, n (%)	4 (7,3)	1 (1,8)
Ритуксимаб, n (%)	2 (3,6)	2 (3,6)

териит, требующих применения ГКС. По мере снижения активности РА, доза ГКС снижалась или препараты полностью отменялись.

Анализируя динамику активности РА (DAS28), можно сделать вывод о несомненной эффективности проводимой БПРТ, однако снижение среднего показате-

ля DAS28 в наблюдаемой группе оказалось недостаточным. Также выявлено рентгенологическое прогрессирование суставного синдрома (см. таблицу 3).

## Выводы

- Дебют РА у больных сахарным диабетом характеризуется высокой активностью воспалительного процесса, полиартритом, серопозитивностью по РФ;
- Наличие сахарного диабета не является препятствием к назначению ГКС.
- Пациенты с сахарным диабетом нуждаются в тщательном контроле гликемии и своевременном принятии мер по компенсации углеводного обмена перед назначением и в период приема ГКС. Целесообразно по возможности ускоренное снижение дозы и/или отмена ГКС;
- Наличие сахарного диабета не является препятствием к назначению БПРТ.

## Литература

1. Bonilla E, Lee YY, Philips PE et al. *Ann Rheum Dis* 2007 Dec; 66(12): 1688;
2. Doran M. *J Rheumatology* 2007; 34(3), 458–460;
3. Festa A, D, Agostino R, Howard G. *Circulation* 2000; 102; 42–47;
4. Hakala M, Ilonen J, Reijonen H et al. *J Rheumatology* 1992 Jun; 19 (6): 856–858;
5. Jarvinen KA. *Ann Rheum Dis* 1950 Sep; 9(3): 226–230;
6. Liao KP, Gunnarsson M, Kaillberg H et al. *Arthritis Rheum* 2009 Mar; 60(3): 653–660;
7. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N et al. *JAMA* 2001 Nov 14; 286 (18): 2233;
8. Simard JF, Mittleman MA. *J Rheumatol*, 2007 Mar; 34(3): 460–462;
9. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR. *Lancet* 1999 May 15; 353 (9165): 1649–1652;
10. Wasko Mc, Hubert HB, Lindala VB et al. *JAMA*, 2007 Jul 11; 298 (2): 187–193.