эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов и липопротеидов, гиперкоагуляции, в дальнейшем – формированию и «дестабилизации» АТБ и развитию ССО [12, 33–36].

Примечательно, что клеточный состав АТБ и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА сходен (локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [37]. Доказано, что при атеросклерозе и РА существует сходный профиль активации системного и местного иммунитета (усиление Th1-иммунного ответа): активация Т-клеток и тучных клеток, продукция «провоспалительных» цитокинов, повышение уровня α-металлопротеиназ, способствующее разрушению внеклеточного матрикса, а также увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [38, 39]. Цитокины играют двойственную роль: Th1-зависимые и «провоспалительные» цитокины способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, в то время как «противовоспалительные» цитокины, связанные с регуляторными Т-клетками (T-reg), демонстрируют отчетливое антиатерогенное действие [40].

Наряду с активированными Т-клетками и макрофагами АТБ содержат небольшое количество активированных В-клеток, тучных и дендритных клеток. Имеются данные о клональной экспансии CD4+CD28- Т-клеток в нестабильной АТБ у пациентов с нестабильной стенокардией. В периферической крови и у пациентов с РА наблюдается увеличение количества CD4+CD28- Т лимфоцитов, коррелирующее с выраженностью дисфункции эндотелиальных клеток и атеросклеротическим поражением сонных артерий. При этом ФНОα обладает способностью подавлять экспрессию CD28 на мембране CD4+Т-лимфоцитов [1].

Таким образом, аутоиммунное воспаление – основной ФР развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза, поэтому не случайно хронический воспалительный артрит рассматривают как «естественную» модель для изучения атеросклероза и фактически ускоренное развитие последнего можно рассматривать как своеобразное системное проявление РА.

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии. Адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск сердечно-сосудистых катастроф. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов метотрексата (МТ) – наиболее часто используемого базисного противовоспалительного препарата (БПВП), обладающего цитотоксическим (иммунодепрессивным) эффектом. В настоящее время среди всех БПВП, использующихся для лечения РА, МТ получил статус «золотого стандарта» [41–43]. За последнее десятилетие МТ стал препаратом «первой линии» и наиболее часто применяемым компонентом комбинированной терапии БПВП. Это особенно важно в связи с разработкой широкого спектра «новых» БПВП, которые классифицируются как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Анализ клинических испытаний показал, что комбинированная терапия, в качестве обязательного компонента которой применяется МТ, действительно во многих случаях более эффективна, чем монотерапия МТ. В то же время у пациентов, страдающих РА, монотерапия МТ не уступает монотерапии лефлуномидом (ЛЕФ) и ингибиторами ФНОα [44].

Доказано, что для подавления ревматоидного воспаления необходимо назначение МТ в максимально ранние сроки, причем эффективность препарата зависит от пути его введения – перорального или парентерального. Парентеральный путь введения более эффективен у пациентов, не ответивших на прием МТ внутрь. В работе J. Braun [45] при сравнении клинической эффективности и безопасности МТ у пациентов с РА в зависимости от пути введения (подкожного или перорального) показано отсутствие различий в переносимости препарата. В то же время через 24 нед терапии МТ частота достижения ответа по критериям Американской коллегии ревматологов – ACR20 и ACR70 – у пациентов, получавших МТ подкожно, была значительно выше, чем в группе перорального приема; больные РА с длительностью заболевания 1 год и более отвечали на подкожное введение МТ раньше, чем при пероральном приеме; изменение режима введения МТ с перорального на подкожное было так же эффективно, как и повышение дозы при подкожном введении МТ, с точки зрения достижения лучшего ответа на терапию.

Возможные механизмы действия метотрексата

МТ относится к группе антиметаболитов, т. е. веществ, химически близких естественным метаболитам, с которыми препарат конкурирует за участие в биохимических процессах (прежде всего в процессах синтеза и репарации ДНК). Основной механизм действия МТ определяется антифолатными свойствами препарата [44]. МТ оказывает наиболее выраженное действие в S-фазу клеточного цикла. Его цитотоксический эффект обусловлен угнетением фермента дигидрофолатредуктазы (ДФР), что приводит к уменьшению внутриклеточного содержания тетрагидрофолата – переносчика атомов углерода при синтезе ДНК. Подавление активности ДФР, ведущее к снижению синтеза ДНК, наблюдается главным образом при назначении сверхвысоких доз МТ и составляет основу его антипролиферативного действия.

В реализации биологической активности низких доз МТ важная роль принадлежит глутаминированным производным препарата, которые оказывают ингибирующее действие на другие фолат-зависимые ферменты. Происходит активирование аденозиновых рецепторов, расположенных на поверхности клеток, что в свою очередь ведет к высвобождению аденозина, который обладает противовоспалительной активностью. К другим аденозин-зависимым эффектам МТ относят подавление пролиферации эндотелиальных клеток, роста синовиальных фибробластов, прилипания лейкоцитов к эндотелию и их миграцию через посткапиллярные венулы в зону воспаления. В целом эти данные позволяют рассматривать МТ, по крайней мере при использовании его в низких дозах, не как антипролиферативный (иммуносупрессивный), а как противовоспалительный препарат, механизм действия которого определяется стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления.

Метотрексат и сердечно-сосудистые эффекты

К настоящему времени уже доказано противовоспалительное и атеропротективное действие МТ у боль-

ных с хроническими воспалительными заболеваниями суставов. Установлено, что терапия МТ при РА влияет на синтез провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, повышение концентрации которых рассматривают как ключевые медиаторы атерогенеза и предикторы риска ССО в общей популяции и у больных РА [12, 29, 31, 32, 44].

Применение МТ способствует снижению выработки и подавлению биологической активности ИЛ1 [46], ИЛ6 и ИЛ8 [47, 48], лейкотриенов, ФНОα, увеличению синтеза противовоспалительных цитокинов – ИЛ4 и ИЛ10 [49, 50]. Полагают, что в результате действия ИЛ4 и ИЛ10 (Th2-цитокины) наблюдается снижение экспрессии Th1-цитокинов, таких как ИЛ2 и интерферон γ (ИФγ). Таким образом, МТ обладает очевидной иммуномодулирующей активностью, подавляя синтез «провоспалительных» (Th1-тип) цитокинов и стимулируя синтез «противовоспалительных» (Th2-тип) цитокинов.

В результате уменьшается выраженность сосудистых нарушений, лежащих в основе развития и прогрессирования атеротромбоза, причем не только длительный, но и однократный прием МТ вызывает снижение уровня острофазовых белков, ингибирует хемотаксис нейтрофилов, уменьшает продукцию токсических метаболитов кислорода, препятствует адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию [51].

В литературе обсуждаются косвенные и опосредованные механизмы действия МТ на развитие атеросклероза и его осложнения при РА. По мнению B. Cronstein и A. Reiss [52], благоприятное противовоспалительное действие МТ на сердечно-сосудистую систему может быть связано, как указано выше, с основными фармакологическими эффектами этого препарата, а именно: усилением образования аденозина, действие которого реализуется опосредованно через G-белки, активирующие аденилатциклазу, и Т-клеточной активацией [53]. Аденилатциклаза в большом количестве находится в базальных ганглиях, стенке сосудов и тромбоцитах. A_{2A}- и A_1-рецепторы эндогенного аденозина играют важную роль в регуляции коронарного кровотока, потреблении миокардом кислорода и метаболизме клеток головного мозга [54, 55] Активация этих рецепторов может способствовать расширению коронарных сосудов и усилению кровотока в сердечной мышце.

К настоящему времени продемонстрировано влияние МТ на обратный транспорт холестерина (ХС) крови у пациентов с РА. Для понимания характера изменений липидного профиля у больных РА следует рассмотреть причины и механизмы дислипидемии (ДЛП).

Хорошо известно, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта ХС, который может быть следствием как системного воспаления, так и фармакотерапии заболевания [56, 57]. У пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уровня ХС, триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [58, 59]. При активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации «атерогенных» липидов: ХС, ТГ и, в большей степени, «антиатерогенных» липопротеидов – ХС ЛПВП, – что приводит к увеличению индекса атерогенности. Важно отметить, что при воспалении, под действием сывороточного амилоидного белка А (SAA), гаптоглобина и фосфолипазы А2 частицы ЛПВП приобретают провоспалительные свойства [60]. При РА такие провоспалительные частицы ЛПВП встречаются в 5 раз чаще (20%), чем в контрольной группе (3,1%) [61]. Данные исследований [62, 63] указывают на ассоциацию между уровнем СРБ, цитокинами, клеточными молекулами адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА. Использование противовоспалительной терапии приводит к снижению уровней СРБ, ИЛ6, увеличению концентрации ХС ЛПВП и возвращению ХС и ТГ на уровни, наблюдаемые до начала заболевания [64]. Показано, что ЛПВП подавляют окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижают миграцию моноцитов и стимулируют выведение ХС из клеток артериальной стенки. Это приводит к замедлению развития атеросклероза [65–68]. В исследовании, проведенном M. Gomaraschi и соавт. [69] на здоровых добровольцах, показано, что ЛПВП подавляют продукцию ИЛ6 эндотелиальными клетками и этот эффект прямо пропорционален концентрации ЛПВП (каждые 2 мг/мл белка ЛПВП снижают продукцию ИЛ6 на 58,2%). При низком уровне ЛПВП медиана концентрации ИЛ6 значительно выше (2,54 пг/мл), чем при среднем и высоком уровне ЛПВП (1,31 и 1,47 пг/мл соответственно). Таким образом, частицы ЛПВП способны ограничивать проатерогенное влияние как острого, так и хронического воспаления.

Установлено, что аденозин, взаимодействуя с аденозиновыми рецепторами макрофагов, активирует ферменты, участвующие в метаболизме и транспорте ХС из сосудистой стенки в печень [70]. В частности, увеличение экспрессии гена 27-гидролазы играет важную роль в повышении экскреции ХС путем его превращения в более растворимый 27-ОН-холестерин, а мембранного белка аденозинтрифосфат (АТФ) -связывающего кассетного транспортера А1 (ABCA1) – в транспорте ХС из клетки на частицы ЛПВП [71]. При недостаточной функции белка ABCA1 нарушается выведение ХС и фосфолипидов из клеток, что приводит к формированию их комплекса с апоА-1, в результате снижается образование частиц ЛПВП. При этом в опытах *in vitro* было продемонстрировано, что аденозин подавляет образование макрофагальных «пенистых» клеток в сосудистой стенке. A.B. Reiss и соавт. [72] на культуре клеток (человеческие THP1-моноциты/макрофаги) показали, что активация А2А-рецептора аденозина МТ усиливает обратный транспорт ХС и уменьшает трансформацию «пенистых» клеток. Возможно, что антиатерогенный эффект МТ может не ограничиваться противовоспалительными эффектами.

Существуют доказательства того, что аденозин стимулирует взаимодействие инсулина с рецептором, усиливая транспорт глюкозы через мембрану клетки [73]. Образование инсулинорецепторного комплекса приводит к стимуляции специфической фосфолипазы С, гидролизу мембранных фосфолипидов. Таким образом, происходит опосредованное влияние инсулина на метаболизм липидов.

Метотрексат, общая смертность и сердечно-сосудистые осложнения

С противовоспалительным действием МТ связывают возможность препарата снижать риск общей смертно-

сти у больных хроническими воспалительными артритами [74–76]. В недавно опубликованном проспективном исследовании [76] при наблюдении пациентов с РА (n=5626) в течение 25 лет длительное (больше года) использование МТ ассоциировалось со снижением риска летальности на 70% (ОР=0,3; 95% ДИ 0,09–1,03). Анализируя данные регистра VARA [75], можно видеть, что у мужчин с РА риск летальности в 2 раза выше, чем в общей популяции, и ассоциирован с активностью воспаления (высокими СОЭ и уровнем РФ, увеличением DAS28, наличием ревматоидных узелков, сниженной массой тела, использованием глюкокортикоидов – ГК). При этом использование МТ, эффективно контролирующее хроническое ревматоидное воспаление, приводило к снижению риска смертности на 40% (ОР=0,63; 95% ДИ 0,42–0,96) за счет уменьшения сердечно-сосудистой летальности.

В различных исследованиях изучено влияние МТ на спектр клинических и субклинических исходов ССЗ, а также кардиоваскулярные ФР [77, 78] (табл. 1).

Основные исследования, касающиеся сердечно-сосудистой смертности и риска развития кардиоваскулярных осложнений на фоне приема МТ, представлены в табл. 2.

Влияние МТ на сердечно-сосудистую систему разнообразно и неоднозначно. С одной стороны, данные клинико-эпидемиологических исследований [74, 79–81] свидетельствуют о снижении сердечно-сосудистой смертности и частоты ССО при применении МТ, с другой [82–86] – демонстрируют отсутствие влияния на риск развития сердечно-сосудистых катастроф при использовании этого препарата.

Анализ когортного исследования [74], включающего больных РА (n=1240), получающих лечение МТ в дозе 13–25 мг в неделю, показал снижение случаев сердечно-сосудистой летальности на 70% (ОР=0,3; 95% ДИ 0,2–0,7; p<0,001) независимо от дозы препарата. Прием других БПВП (СУЛЬФ, пеницилламин, ГХ и препараты золота) не оказывал влияния на сердечно-сосудистую смертность при РА. N.J. Goodson [82], наблюдая за 923 больными с ранним РА в течение 10 лет, получил отсутствие снижения частоты смертности от ССЗ у пациентов, получающих терапию МТ (ОР=0,53; 95% ДИ 0,25–1,14).

Данные ряда исследований [79–81] свидетельствуют о снижении риска ССО у пациентов с РА, получающих лечение МТ, на 89, 35 и 15% соответственно. Однако разброс результатов варьирует в широких пределах, что, возможно, связано с гетерогенностью анализируемых групп пациентов.

Низкий риск ССЗ (ОР=0,11; 95% ДИ 0,002–0,56) выявлен в работе V.P. van Halm и соавт. [79] при использовании монотерапии МТ у больных РА. Использование комбинированной терапии МТ с СУЛЬФ и/или ГХ также ассоциировалась со снижением частоты развития коронарных, церебральных и периферических сосудистых заболеваний, с поправкой на традиционные ФР и факторы, обусловленные ревматоидным воспалением (длительностью и тяжестью заболевания, наличием РФ и эрозий). Данное исследование типа случай–контроль включало небольшое количество (n=72) пациентов с РА, что затрудняет экстраполяцию полученных результатов на большую выборку больных.

Анализ когортного исследования, включающего 16 752 пациента с РА [80], продемонстрировал умеренное снижение риска развития ССЗ (ОР=0,65; 95% ДИ 0,59–0,72) у больных РА начиная уже с первого года приема МТ, сохраняющееся в течение всего периода наблюдения – 3,9 года. По данным большого многоцентрового исследования QUEST-RA (n=4363) [81], применение МТ уже в течение года ассоциировалось со снижением риска всех ССЗ на 15%, ИМ – 18% и инсульта – на 11% независимо от традиционных ФР, показателей индекса активности РА (DAS28) и функционального статуса больных (HAQ). В данной работе не учитывались случаи фатального ИМ.

Ряд исследований [82–86] демонстрируют отсутствие связи между терапией МТ и риском развития ССО, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудов, у пациентов с РА, госпитализированных по поводу прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

S. Prodanowich и соавт. [87] отметили дозозависимое влияние МТ на вероятность развития ССЗ. В целом по группе у больных РА, принимающих МТ, наблюдалось снижение риска ССЗ на 17% (ОР=0,83). Использование низких доз МТ (<7,5 мг/нед) ассоциировалось с уменьшением риска всех ССЗ (ОР=0,65; 95% ДИ 0,52–0,8), в то же время применение высоких доз МТ (>30 мг/нед) не влияло на снижение ССЗ (ОР=1,0; 95% ДИ 0,83–1,22). Следует отметить, что анализируемая когорта в основном состояла из мужчин (90%), а отсутствие снижения риска ССЗ у больных РА может быть обусловлено высокой активностью и тяжестью ревматоидного воспаления, потребовавшего назначения очень высоких доз МТ.

Данные регистра CORRONA [83], включающего 10 156 пациентов с РА, свидетельствуют об отсутствии влияния МТ на риск сердечно-сосудистых событий (ОР=0,94; 95% ДИ 0,49–1,8).

Результаты исследований типа случай–контроль [84–86, 88] указывают на отсутствие снижения риска ИМ и инсульта у больных РА, получающих МТ. В одном из этих исследований [84] установлено влияние степени активности РА на риск развития ИМ, не связанное с применением МТ.

Таблица 1 ФР и исходы ССЗ

Исходы ССЗ		ФР ССЗ
клинические	субклинические	
Летальность, ИМ, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая кардимиопатия, инсульт и транзиторная ишемическая атака, поражение периферических сосудов, аневризма аорты (брюшной, легочной)	Эндотелиальная дисфункция, артериальная ригидность, толщина КИМ и формирование АТБ, кальцификация коронарных артерий	Артериальная гипертензия, липидный профиль крови, инсулинорезистентность, метаболический синдром, курение, снижение физической активности, увеличение уровня гомоцистеина

Таблица 2 Основные исследования по влиянию терапии МТ на риск развития сердечно-сосудистой летальности и ССО у больных РА

Исследование	Тип, длительность наблюдения	Число больных, характеристика пациентов и терапии	Исходы	Результаты: ОР (95%ДИ) или частота события
Choi H.K. et al. [74]	Когортное, 6 лет	n=588/652 (контроль), средний возраст 57 лет, 72% женщин, РФ-позитивных – 88%, средняя доза МТ – 13 мг/нед, макс. – 25 мг/нед	Сердечно-сосудистая летальность	0,3 (0,2–0,7)
Goodson N.J. [82]	Когортное, 10,7 года	n=923 с ранним воспалительным артритом, из них 2/3 пациентов с РА	Сердечно-сосудистая летальность	0,53 (0,25–1,14)
Van Halm V.P. et al. [79]	Случай–контроль	n=72/541 (контроль), средний возраст 67 лет, монотерапия либо в комбинации с СУЛЬФ и/или ГХ	ИБС, инсульт, заболевания периферических сосудов	МТ 0,11 (0,002–0,56) МТ+СУЛЬФ 0,16 (0,6–0,42) МТ+СУЛЬФ+ГХ 0,16 (0,06–0,43)
Hochberg M.C. et al. [80]	Когортное, 3,9 года	n=16 752, средний возраст 59,8 года, 72% женщин, 22,7% получали МТ не менее 1 года до развития ССЗ	Перикардит, васкулиты, ИБС, ХСН, инсульт	0,65 (0,59–0,72)
Naranjo A. et al. [81]	Поперечное, многоцентровое QUEST-RA	n=4363, средний возраст 57 лет, 78% женщин, длительность заболевания 11 лет	ИБС, в том числе ИМ, аортокоронарное шунтирование, инсульт	Для всех ССЗ 0,85 (0,81–0,89) ИМ 0,82 (0,74–0,91) Инсульт 0,89 (0,82–0,98)
Prodanovich S. et al. [87]	Когортное	n=6707, возраст РА+ССЗ – 69,4 года, без ССЗ – 62,3 года, мужчин – 90%, женщин – 10%, МТ <7,5 мг/нед и >30 мг/нед	ИБС, инсульт, заболевания периферических сосудов	0,83 (0,71–0,90), низкие дозы МТ 0,65 (0,52–0,80), высокие дозы МТ 1,0 (0,83–1,22)
Greenberg J.D. et al. [83]	Когортное, регистр CORRONA	n=4791, средний возраст 59,1 года, длительность болезни – 6 лет	Нефатальные ИМ, преходящие ишемические атаки или инсульты, сердечно-сосудистая летальность	0,94 (0,49–1,8)
Radovits B.J. et al. [84]	Случай–контроль	n=41 (средний возраст 67,5 года, 51,2% мужчин)/181 – контроль (56 лет, 30,9% мужчин); кумулятивные дозы МТ 2219/1976 мг	Первый эпизод ИМ или нестабильная стенокардия напряжения	У 53,7% пациентов с РА, получающих МТ, у 49,7% в контроле (p=0,39)
Suissa S. et al. [85]	Случай–контроль	n=558 случаев/5580 контроль, средний возраст 65 лет, 55% женщин	ИМ	0,81 (0,60–1,08)
Edwards C.J. [86]	Случай–контроль, 7 лет	n=33 210 /103 089 контроль, средний возраст 53,3 года, 72,2% женщин, длительность заболевания 11 лет	Первый ИМ	Отношение МТ к его отсутствию 0,825 (p=0,03)
Bernatsky S. et al. [89]	Случай–контроль	n=520 (средний возраст 67 лет, 67% женщин)/5200 – контроль (средний возраст 65 лет, 75% женщин)	Случаи ХСН	0,8 (0,6–1,0)
Myasoedova E. et al. [90]	Когортное, 9,7 года	n=759, средний возраст 55,3 года, 69% женщин, 66% – РФ-позитивные, у 92 пациентов – ХСН	Случаи ХСН	0,5 (0,3–0,9)
Endean A. [87]	Случай–контроль	n=33 191/99 570 – контроль	Инсульт	1,31 (0,89–1,93)

Примечание. СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия.

S. Bernatsky и соавт. [89] продемонстрировано снижение частоты ХСН на фоне применения МТ (20%; ОР=0,8; 95% ДИ 0,6–1,0) по сравнению с больными РА, не леченными МТ; при комбинированной терапии с ингибиторами ФНОα наблюдалось более выраженное уменьшение прогрессирования ХСН (ОР=0,5; 95% ДИ 0,2–0,9). Аналогичные результаты представлены в работе Е.Е. Мясоедовой и соавт. [90]. Можно предположить, что полученные данные связаны с эффективным контролем ревматоидного воспаления.

Суммируя указанные выше результаты, R. Micha и соавт. [91] провели метаанализ 8 проспективных и 2 ретроспективных исследований по влиянию МТ на развитие ССЗ при РА, включающих 66 334 пациента и 6235 событий, связанных с сердечно-сосудистой патологией. Данные этих работ свидетельствуют о снижении риска развития всех ССЗ на 21% (10 исследований, 95% ДИ 0,73–0,87; p<0,001) и риска ИМ на 18% (5 исследований, 95% ДИ 0,71–0,96; p=0,01). Кроме того, использование МТ в 5 когортных и одном ретроспективном исследованиях (n=7760; 509 событий) ассоциировалось с уменьшением риска ССЗ на 36% (ОР=0,64; 95% ДИ 0,43–0,95), с поправкой на тяжесть РА; в 3 когортных и одном ретроспективном (n=12 051; 1043 события) – на 27% (ОР=0,73; 95% ДИ 0,63–0,84), с поправкой на использование других препаратов для лечения РА.

Метотрексат и субклинические проявления атеросклероза

Существуют одномоментные наблюдения, включающие незначительное количество пациентов с РА, в которых проанализировано влияние МТ на выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий [92, 93] (табл. 3).

По данным S. Wallberg-Jonsson и соавт. [92], у пациентов с РА (n=39, средний возраст 51,6 года и длительность заболевания от 19 до 23 лет), принимающих МТ в течение 6 мес, с близкой статистической достоверно-

Таблица 3 Исследования по влиянию МТ на субклинические проявления атеросклероза у больных РА

Исследование	Тип	Число больных, характеристика пациентов и терапии	Методы исследования	Результаты
Wallberg-Jonsson S. et al. [92]	Одномоментное	n=39; средний возраст 51,6 года, длительность болезни 19–23 года, прием МТ в течение 6 мес	Оценка толщины КИМ сонных и бедренных артерий, наличие АТБ	Через 6 мес толщина КИМ уменьшилась на 17,6% (p=0,08), ассоциации применения МТ с формированием АТБ не выявлено
Kumeda Y. et al. [93]	Одномоментное	n=138; средний возраст 55 лет, 88% женщин	Оценка толщины КИМ сонных артерий	Прием МТ не ассоциируется с толщиной КИМ

стью наблюдалось уменьшение толщины КИМ сонных артерий на 17,6% (p=0,08) при условии эффективного снижения активности заболевания, что подчеркивает механизм влияния МТ на ранние признаки атеросклероза через подавление воспаления.

Результаты работы Y. Kumeda и соавт. [93] свидетельствуют об отсутствии изменений толщины КИМ сонных артерий у пациентов с РА (n=16), получающих МТ в средней дозе 11,2 мг/нед.

В то же время имеются данные о том, что у пациентов с РА, уже имеющих атеросклеротическое поражение сосудов, прием МТ ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярной летальности (ОР=3,4) [94].

К настоящему времени адекватно проведенные исследования, доказывающие влияние МТ на развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов у больных РА, отсутствуют. В дальнейшем хорошо спланированные работы, включающие достаточное число пациентов, с использованием широкого спектра инструментальных методов исследования помогут определить место МТ в развитии ранних проявлений атеросклероза.

Метотрексат и традиционные кардиоваскулярные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

К настоящему времени наибольшее количество работ посвящено изучению влияния МТ на липидный спектр крови у пациентов с РА [95–98] (табл. 4). Результаты этих данных противоречивы. Так, в исследовании A.N. Georgiadis и соавт. [95] у больных с ранним РА после 12 мес лечения МТ отмечено снижение индекса атерогенности (общий ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП), коррелирующее с уменьшением уровней острофазовых показателей (СРБ и СОЭ). T. Toms и соавт. [98] сообщили о снижении концентрации атерогенных липидов (ТГ) и повышении уровня антиатерогенных липопротеидов крови (ХС ЛПВП) у пациентов с РА, получающих терапию МТ, по сравнению с больными без таковой. Кроме того, при сравнении использования препарата с другими БПВП (СУЛЬФ, ГХ, ЛЕФ), ГК и ГИБП выявлена ассоциация МТ со снижением частоты МС у пациентов с РА старше 60 лет (ОР=0,517; 95% ДИ 0,33–0,81; p=0,004). В то же время в работе H. Raterman и соавт. [99] связи между использованием МТ и снижением развития МС не выявлено.

В противоположность приведенным выше данным, Y. Park и соавт. [96] было показано, что терапия МТ в течение года не оказывает влияния на концентрацию липидов и липопротеидов крови у больных с ранним РА (длительность болезни 27 мес). Похожие результаты получены в небольшом исследовании P.H. Dessein и соавт. [97], включающем всего 15 пациентов с РА, из которых 10 принимали МТ, 5 – соблюдали диету с ограничением насыщенных жирных кислот в течение не менее 3 мес. При сравнении этих групп авторы выявили, что на фоне приема МТ концентрация СРБ снижалась на 76%, но показатели липидного спектра крови и инсулинорезистентности не изменялись.

Таким образом, результаты указанных работ показывают, что действие МТ на систему транспорта ХС крови оказывает благоприятный эффект у пациентов с РА, однако для подтверждения этих результатов необходимы проспективные исследования на протяжении длительного времени.

Ряд БПВП, которые используются для подавления ревматоидного воспаления, способны индуцировать АГ. В настоящее время известно одно большое исследование случай–контроль [100], включающее 400 пациентов с РА, в котором проанализирована частота АГ на фоне приема МТ. При сравнении пациентов, имеющих (n=225; 60,2%) и не имеющих (n=174; 54,6%) АГ, получающих МТ, авторы отметили отсутствие влияния МТ на развитие АГ.

Метотрексат и гомоцистеин у больных ревматоидным артритом

К потенциально модифицируемым ФР ССЗ относят гипергомоцистеинемию, нередко наблюдаемую у пациентов с РА, принимающих низкие дозы МТ [101, 102]. Известно, что МТ ингибирует гомоцистеин-метиониновый путь, в результате чего концентрация гомоцистеина в плазме значительно возрастает. Повышенные уровни гомоцистеина оказывают токсическое действие на эндотелиальные клетки, потенцируют окисление ЛПНП, способствуют образованию «провоспалительных» ЛПВП и асимметричного диметиларгинина, обладают «прокоагулянтными» свойствами.

Результаты исследований, касающиеся изучения метаболизма гомоцистеина у больных РА, неоднозначны. В работе S. Morgan и соавт. [103] показано, что через 6 мес приема МТ концентрация гомоцистеина у больных РА не менялась. В дальнейшем авторы оценили действие МТ и фолиевой кислоты на уровень гомоцистеина [104]. Оказалось, что концентрация этой аминокислоты была значимо ниже у больных, получающих МТ в сочетании с фолиевой кислотой, и выше – у пациентов, получающих только МТ. Аналогичные результаты получены в исследовании A. van Ede и соавт. [102]. Благодаря этим исследованиям было сделано заключение о способности фолиевой кислоты снижать уровень гомоцистеина плазмы при использовании МТ.

Следует отметить, что A. Hernanz и соавт. [105], R. Roubenoff и соавт. [106] такой закономерности не выявили.

Таблица 4 Основные исследования, посвященные изучению влияния МТ на традиционные ФР ССЗ у больных РА

Исследование	Тип исследования	Характеристика пациентов	Терапия	Результаты
Georgiadis A.N. et al. [95]	Когортное	n=58, ранний РА, средний возраст 53,6 года, 76% женщин, наблюдение в течение года	МТ – средняя доза 15,5 мг/нед +ГК – 7,5 мг/сут, получающих более 12 мес	Уменьшение индекса атерогенности ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП
Park Y.B. et al. [96]	Когортное	n=39, средний возраст 43 года, 90% женщин, длительностью болезни 27 мес	МТ в течение 1 года	Ассоциации между приемом МТ и изменениями липидного спектра крови не выявлено
Dessein P.H. et al. [97]	Когортное	n=10, средний возраст 53 года, 86% женщин, длительность болезни 7 лет; контроль – группа сравнения (n=5), больные РА, средний возраст 49 лет, 62% женщин, длительность РА 5 лет	МТ в течение 3 мес	Изменений липидного профиля крови и инсулинорезистентности в группе больных, получающих МТ, по сравнению с контролем не выявлено
Toms T.E. et al. [98]	Одномоментное	n=387, из них 114 получали МТ, средний возраст 63,1 года, 73% женщин, длительность болезни 10 лет	МТ в сравнении с СУЛЬФ, ГХ, ЛЕФ, ГИБП, ГК	На фоне приема МТ – снижение уровня ТГ и глюкозы, повышение ХС ЛПВП; снижение частоты развития МС на 50% (ОР=0,517; 95%ДИ 0,33-0,81, p=0,004) у больных в возрасте старше 60 лет
Panoulas V.F. et al. [100]	Одномоментное	n=225 (первая группа), получающих МТ, n=175 (вторая группа – контроль), не получающих МТ, средний возраст 63,1 года, 73% женщин; 60,2% с РА, получающих МТ, имели АГ, 54,6% – нормотензивные пациенты	Первая группа получала МТ, вторая – без МТ	Отсутствие влияния МТ на развитие АГ

Примечание. МС – метаболический синдром.

Учитывая фундаментальную роль воспаления в развитии кардиоваскулярной патологии при РА, можно полагать, что, обладая мощной противовоспалительной активностью, МТ минимизирует этот кардиоваскулярный ФР, имеющий большее значение в развитии атеротромбоза при РА, чем гипергомоцистеинемия.

Заключение

РА – заболевание с доказанно высоким кардиоваскулярным риском. Развитие атеротромбоза и его осложнений связано с хроническим аутоиммунным ревматоидным воспалением.

Цитокины являются мощными индукторами воспаления, увеличивая уровень белков острой фазы воспаления, при этом негативно влияют на выраженность повреждения эндотелия, эластические свойства артерий, систему транспорта ХС крови, ухудшают тромбогенную активность сосудистой стенки, таким образом, способствуя развитию ССО у больных РА.

Ассоциация провоспалительных цитокинов с патологией сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярными ФР требует проведения эффективной терапии с целью профилактики ССО у пациентов с РА.

МТ – «золотой стандарт» среди всех БПВП, использующихся для лечения РА в качестве моно- и комбинированной терапии, и его необходимо назначать как можно раньше при появлении хронического аутоиммунного воспаления суставов. Показано, что раннее начало терапии МТ так же эффективно, как и терапия ГИБП [107].

Большинство исследований демонстрируют позитивное влияние МТ на риск ССО, раннее развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, а также традиционные ФР ССЗ при РА. В то же время вопросы, связанные с влиянием МТ на патогенетические механизмы развития атеросклероза и его осложнения, изучены недостаточно.

Для решения данного вопроса необходимо проведение проспективных рандомизированных клинических исследованиях, которые в дальнейшем позволят более точно определить значение МТ в развитии и профилактике ССО у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;720.
2. Meune C., Touze E., Trinqurte L., Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology 2009;48:1309–13.
3. Meune C., Touze E., Trinquart L., Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis 2010;103:253–61.
4. Van Halm V.P., Peters M.J., Voskuyl A.E. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. Ann Rheum Dis 2009;68:1395–400.
5. Nielen M.M., van Sijl A.M., Peters M.J. et al. Cardiovascular disease prevalence in a primary care cohort of individuals with inflammatory arthritis, diabetes, and osteoarthritis: a comparative cross-sectional study [abstract]. Arthr Rheum 2010;62(Suppl 10):2211.
6. Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. Arthr Res Ther 2005;7:984–91.
7. Douglas K.M., Pace A.V., Treharne G.J. et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65:348–53.

8. Sö dergren A., Stegmayr B., Lundberg V. et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:263–6.
9. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study. Arthr Rheum 2005;52:402–11.
10. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthr Rheum 2005;52:722–32.
11. Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007;34:937–42.
12. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;440 с.
13. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Науч-практич ревматол 2004;4:4–9.
14. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. Clin Exp Rheumatol 2007;25:102–11.
15. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;678–702.
16. Teir J., Koduri G., Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. Rheumatology (Oxford) 2008;47:1252–4.
17. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2003;108:2957–63.
18. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы). Клин лаб диагн 2004;11:16–8.
19. Van Halm V.P., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:184–8.
20. Holmqvist M.E., Wedren S., Jacobsson L.T. et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. J Intern Med 2010;268:578–85.
21. Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort. Arthr Rheum 2005;52:2293–9.
22. Poole C.D., Conway P., Currie C.J. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. Rheumatology (Oxford) 2009;48:78–82.
23. Jacobsson L.T., Turesson C., Hanson R.L. et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. Arthr Rheum 2001;44:1170–6.
24. Wallberg-Jonsson S., Johansson H., Ohman M.L. et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. J Rheumatol 1999;26:2562–71.
25. Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;61:1580–5.
26. Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. Arthr Rheum 2002;46:2010–9.
27. Lopez-Longo F.J., Oliver-Minarro D., de la Torre I. et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;61:419–24.
28. Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. Ann Rheum Dis 2010;69(11):1920–5.
29. Karlson E.W., Chibnik L.B., Tworoger S.S. et. al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. Arthr Rheum 2009;60(3):641–52.
30. Gerli R., Bartoloni Bocci E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:724–5.
31. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. Am Heart J 1999;138:419–20.
32. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. Am J Cardiol 2003;91:3–6.
33. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. Rheumatology (Oxford) 2009;48:11–22.
34. Sattar N., Mclnnes I.B. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. Curr Opin Rheumatol 2005;17:286–92.
35. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. Circ Res 2001;11:877–87.
36. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2008;118:3537–45.
37. Full L.E., Ruisanchez C., Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthr Res Ther 2009;11:217.
38. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Am J Med 2008;121(Suppl 1):21–31.
39. Pasceri V., Yeh E.T. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. Circulation 1999;100:2124–6.
40. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev 2006;86(2):515–81.
41. Pincus T., Yazici Y., Sokka T. et al. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003;21(5 Suppl 31):S179–S185.
42. Gutierrez-Urena S., Espinoza L.R. Methotrexate: the agent of choice for chronic inflammatory disorders. A perspective ten years later. Clin Exp Rheumatol 1995;13(3):281–4.
43. Rau R., Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004;22(5 Suppl 35):S83–S94.
44. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис, 2005;200.
45. Braun J. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthr Rheum 2008;58(1):73–81.
46. Chang D.M., Weinblatt M.E., Schur P.H. The effects of methotrexate on interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1992;19(11):1678–82.
47. Seitz M., Loetscher P., Dewald B. et al. Methotrexate action in rheumatoid arthritis: stimulation of cytokine inhibitor and inhibition of chemokine production by peripheral blood mononuclear cells. Br J Rheumatol 1995;34(7):602–9.
48. Seitz M., Loetscher P., Dewald B. et al. Interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptors, IL-1 beta, and IL-8-markers of remission in rheumatoid arthritis during treatment with methotrexate. J Rheumatol 1996;23(9):1512–6.

49. Miossec P., Briolay J., Dechanet J. Inhibition of the production of proinflammatory cytokines and immunoglobulins by interleukin-4 in an ex vivo model of rheumatoid synovitis. Arthr Rheum 1992;35(8):874–83.
50. Seitz M., Zwicker M., Wider B. Enhanced in vitro induced production of interleukin 10 by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to methotrexate treatment. J Rheumatol 2001;28(3):496–501.
51. Segal R., Yaron M., Tartakovsky B. Methotrexate: mechanism of action in rheumatoid arthritis. Semin Arthr Rheum 1990;20(3):190–200.
52. Cronstein B., Reiss A. Immunologic reactants in the pathogenesis of atherosclerosis in rheumatic diseases. Arthr Rheum 2003;5(Suppl 3):44.
53. Morita Y., Fukazawa T., Hirashima M. et al. The effect of methotrexate (MTX) on expression of signalling lymphocytic activation molecule (SLAM) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its role in the regulation of cytokine production. Scand J Rheumatol 2006;35(4):268–72.
54. Kalda A., Yu L., Oztas E., Chen J. Novel neuroprotection by caffeine and adenosine A(2A) receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. J Neurol Sci 2006;248(1–2):9–15.
55. Cohen M.V., Downey J.M. Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. Basic Res Cardiol 2008;103(3):203–15.
56. Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthr Rheum 2001;44:2737–45.
57. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and non-traditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32:435–42.
58. Van Halm V.P., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:184–8.
59. Nielen M.J., van Halm V.P., Numohamed M.T. et al. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile. Arthr Rheum 2003;48:344–50.
60. Navab M., Berliner J.A., Subbanagounder G. et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arteriol Thromb Vasc Biol 2001;21:481–8.
61. McMahon M., Grossman J., FitzGerald J. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54(8):2541–9.
62. Sattar N., Choi E. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis 2009;68:460–9.
63. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2007;5:4 –10.
64. Choi E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis 2009;68:460–9.
65. Navab M., Hama S.Y., Anantharamaiah G.M. et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. J Lipid Res 2000;41:1495–508.
66. Navab M., Hama-Levy S., van Lenten B.J. et al. Mildlyoxidised LDL induces an increased apolipoproteinparaoxonase ratio. J Clin Invest 1997;99:2005–19.
67. Mackness M.I., Arrol S., Durrinton P.N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett 1991;286:152–4.
68. Watson A.D., Navab M., Hama S.Y. et al. Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995; 95:774–182.
69. Gomaraschi M., Basilico N., Sisto F. et al. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to proinflammatory stimuli. Biochim Biophys Acta 2005;1736:136–43.
70. Coomes E., Chan E.S., Reiss A.B. Methotrexate in atherogenesis and cholesterol metabolism. Cholesterol 2011;article ID:503028.
71. Chen D.Y., Chih H.M., Lan J.L. et al. Blood lipid profiles and peripheral blood mononuclear cell cholesterol metabolism gene expression in patients with and without methotrexate treatment. BMC Med 2011;9:4.
72. Reiss A.B., Carsons S.E., Anwar K. et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. Arthr Rheum 2008;58(12):3675–83.
73. Joost H.G., Weber T.M., Cushman S.W. et al. Insulin-stimulated glucose transport in rat adipose cells. Modulation of transporter intrinsic activity by isoproterenol and adenosine. J Biol Chem 1986;261(22):10033–6.
74. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002;359(9313):1173–7.
75. Mikuls T.R., Fay B.T., Michaud K. et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. Rheumatology (Oxford) 2011;50(1):101–9.
76. Wasco M.C.M., Dasgupta A., Hubert H. et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2012;10:art.37723.
77. Boyer J.F., Cantagrel A., Constantin A. Impact of traditional therapies and biologics on cardiovasculardiseases in rheumatoid arthritis. Curr Vasc Pharmacol 2008;6(3):218–27.
78. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology (Oxford) 2010;49(2):295–307.
79. Van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthr Res Ther 2006;8(5):R151.
80. Hochberg M.C., Johnston S.S., John A.K. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. Curr Med Res Opin 2008;24(2):469–80.
81. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. Arthr Res Ther 2008;10(2):R30.
82. Goodson N.J. The mortality association with DMARD usein early inflammatory polyarthritis [abstract]. Rheumatology 2008;47:ii49.
83. Greenberg J.D., Kremer J.M., Curtis J.R. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:576–82.
84. Radovits B.J., Popa-Diaconu D.A., Popa C. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(8):1271–6.
85. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. Arthr Rheum 2006;55(4):531–6.
86. Edwards C.J. Myocardial infarction in rheumatoid arthritis. The effects of DMARDs and prednisolone [abstract]. Arthr Rheum 2008;56:668.
87. Prodanovich S., Ma F., Taylor J.R., Methotrexate reduces inci-

Методжект®

метотрексат в предварительно заполненных шприцах

Незаменим как вода

metoject Methotrexate syringe®

Сочетает в себе все преимущества парентерального введения метотрексата:

- достоверно более высокая эффективность[1],
- более быстрый ответ на терапию[1],
- стабильная высокая биодоступность[2],
- снижение частоты и выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов[3,4]

Высокое качество немецкого препарата

Входит в списки ЖНВЛП и ОНЛС

Улучшая золотой стандарт

TIRUPHARM

medac autoimmune

Эксклюзивный представитель medac GmbH (Германия) в России

121087, г. Москва, ул. Барклая, д. 6, стр. 5, офис 417
Тел./факс: +7 (495) 258-68-94
www.metoject.ru
www.методжект.рф

1. Braun J., Kaestner P., Flaxenberg P. at al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Arthrit.Rheum.,2008, 58, 73-81. 2. Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, Murphy RF, Jeffries S, Poplack DG. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. J Clin Oncol. 1988 Dec; 6(12):1882-6. 3. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):364-71. 4. Lidia Rutkowska-Sak, Maria Rell-Bakalarska, Barbara Lisowska. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. Reum at ol og ia 2009; 47, 4: 207 211

Журнал Ассоциации Ревматологов России. Выходит 6 раз в год

ISSN 1995-4484

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

50 лет журналу «Научно-практическая ревматология»

2012, 6

МЕТОТРЕКСАТ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите

Т.В. Попкова, Е.В. Герасимова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова
popkovatv@mail.ru

Contact: Tatiana Valentinovna Popkova
popkovatv@mail.ru

Поступила 30.03.12

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов [1].

Метаанализ 17 проспективных исследований, включающих 91 916 больных РА, свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией [2], что обусловлено в основном увеличением риска инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [3]. Относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с РА выше, чем при сахарном диабете 2-го типа [4] и остеоартрозе [5].

Пациенты с РА имеют особенности ССО – высокую частоту безболевой ишемии миокарда, бессимптомного ИМ и внезапной сердечной смерти, увеличение летальности после первого ИМ [6–10]. При гистологическом исследовании сосудов отмечен низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, но при этом регистрируются увеличение частоты «ранних» бляшек и более выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [11].

Клинические проявления атеросклероза (стенокардия, ИМ, поражение мозговых и периферических артерий) наблюдаются у 20–25% пациентов с РА. Субклинические – дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, увеличение системной сосудистой резистентности, увеличение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) сонных артерий и формирование атеросклеротических бляшек (АТБ) – регистрируются значительно чаще, достигая 35–50%, причем степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни [10, 12–14].

В многочисленных исследованиях [15, 16] показано, что при РА развитие атеросклероза и связанных с ним проявлений обусловлено не только традиционными факторами риска (ФР), но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний. Субклиническое (lowgrade) и выраженное (highgrade) воспаление в сосудистой стенке, свойственное хроническим воспалительным заболеваниям, создают предпосылки для раннего развития атеросклеротического поражения сосудов и обусловленных им ССО [17, 18]. До начала заболевания происходит накопление традиционных ФР, а затем системное ревматоидное воспаление способствует развитию клинических проявлений атеросклероза [19]. Так, по данным ряда авторов [9, 20], отмечено резкое увеличение риска развития ИМ (на 60%) сразу после дебюта РА.

Показано, что важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов, позитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и высоким уровнем маркеров воспаления: СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6) [21–27].

При стратификации числа ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА ОР ССО в 7 раз выше (ОР=7,47; 95% ДИ 4,2–10,7) при сочетании более двух традиционных ФР и трех связанных с РА ФР [28].

Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. Многие иммунологические маркеры атеросклероза в высоких концентрациях определяются за несколько лет до развития РА и, с одной стороны, являются «предикторами» атеротромботических осложнений, ассоциируясь с традиционными ФР ССЗ, а с другой – отражают течение хронического воспалительного процесса при РА [10, 12, 26, 29–32].

При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция «провоспалительных» (фактор некроза опухоли α – ФНОα, ИЛ6, ИЛ1β, ИЛ8, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ7) и относительная недостаточность синтеза «противовоспалительных» (ИЛ4, ИЛ10, антагонист рецептора ИЛ1, трансформирующий фактор риска β – ТФРβ) цитокинов. Возникновение дисбаланса цитокиновой сети способствует развитию сосудистых нарушений, составляя основу атеротромбоза: дисфункции

dence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 2005;52(2):262–7.
88. Endean A. The risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population [abstract]. Arthr Rheum 2007;56:S293.
89. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44(5):677–80.
90. Myasoedova E., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. J Rheumatol 2011;38(8):1601–6.
91. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M. et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2011;108(9):1362–70.
92. Wallberg-Jonsson S., Ohman M., Rantapä ä-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? Scand J Rheumatol 2004;33(6):373–9.
93. Kumeda Y., Inaba M., Goto H. et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2002;46(6):1489–97.
94. Landewe R.B., van den Borne B.E., Breedveld F.C. et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. Lancet 2000;355:1616–7.
95. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S. et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. Arthr Res Ther 2006;8(3):R82.
96. Park Y.B., Choi H.K., Kim M.Y. et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Am J Med 2002;113(3):188–93.
97. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. Arthr Res 2002;4(6):R12.
98. Toms T.E., Panoulas V.F., John H. et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60 – more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. Arthr Res Ther 2009;11(4):R110.
99. Raterman H.G., Voskuyl A.E., Dijkmans B.A., Nurmohamed M.T. Use of methotrexate therapy is not associated with decreased prevalence of metabolic syndrome. Arthr Res Ther 2009;11(5):413.
100. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2007;46(9):1477–82.
101. De Bree A., Verschuren W.M., Kromhout D. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. Pharmacol Rev 2002;54(4):599–618.
102. Van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41(6):658–65.
103. Morgan S.L., Baggott J.E., Refsum H., Ueland P.M. Homocysteine levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate. Clin Pharmacol Ther 1991;50(5 Pt 1):547–56.
104. Morgan S.L., Baggott J.E., Lee J.Y., Alarcon G.S. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. J Rheumatol 1998;25(3):441–6.
105. Hernanz A., Plaza A., Martin-Mola E., de Miguel E. Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. Clin Biochem 1999;32(1):65–70.
106. Roubenoff R., Dellaripa P., Nadeau M.R. et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1997;40(4):718–22.
107. Cronstein B.N. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacol Rev 2005;57(2):163–72.