

Саидова З.М.¹, Ханмурзаева Н.Б.¹, Агаева Э.Н.¹,
Ханахмедова К.Ш.¹, Магомедова З.Ш.¹, Магомедова Р.Г.¹,
Алхазова Р.Г.¹, Магомедова П.М.¹, Насрулаева Х.Н.¹

Эколого-географическое влияние на исход реального лечения ревматоидного артрита

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г.Махачкала

Saidova Z.M., Khanmurzayeva N.B., Agayeva E.N., Khanakhmedova K.SH., Magomedova Z.SH.,
Magomedova R.G., Alkhazova R.G., Magomedova P.M., Nasrulaeva KH.N.

Ecological and geographic influence on the outcome of real treatment of rheumatoid arthritis

Резюме

Использование болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов в амбулаторной практике является недостаточным, что в конечном итоге приводит к быстрому прогрессированию ревматоидного артрита (РА), увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и уменьшению продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, лечение, исход, пол, город, село, поликлиника, стационар

Для цитирования: Саидова З.М., Ханмурзаева Н.Б., Агаева Э.Н., Ханахмедова К.Ш., Магомедова З.Ш., Магомедова Р.Г., Алхазова Р.Г., Магомедова П.М., Насрулаева Х.Н. Эколого-географическое влияние на исход реального лечения ревматоидного артрита, Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 234 - 244, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.43

Summary

The use of disease-modifying antirheumatic drugs in outpatient practice is insufficient, which ultimately leads to the rapid progression of rheumatoid arthritis (RA), an increase in the risk of developing cardiovascular complications and a decrease in the life expectancy of patients.

Key words: Rheumatoid arthritis, treatment, outcome, gender, city, village, clinic, hospital

For citation: Saidova Z.M., Khanmurzayeva N.B., Agayeva E.N., Khanakhmedova K.SH., Magomedova Z.SH., Magomedova R.G., Alkhazova R.G., Magomedova P.M., Nasrulaeva KH.N. Ecological and geographic influence on the outcome of real treatment of rheumatoid arthritis, Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 234 - 244, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.43

Введение

Глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), иммунодепрессанты и биологические агенты в настоящее время используются для лечения аутоиммунных заболеваний различного происхождения, в том числе ревматоидного артрита (РА). Тем не менее, полное излечение РА остается недостижимым [Khan H, 2019].

Использование болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) в амбулаторной практике является недостаточным, что в конечном итоге приводит к быстрому прогрессированию ревматоидного артрита, увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и уменьшению продолжительности жизни [Бакалец Н.Ф. 2016].

БМАРП - ключевые терапевтические агенты, уменьшающие синовит и системное воспаление и улучшающие функцию суставов. Ведущим БМАРП является метотрексат, который можно комбинировать с другими препаратами этого типа. Биологические препараты используются, когда артрит неконтролируем или возникают токсические эффекты БМАРП. Сопутствующие инфекции и высокая стоимость ограничивают назначение биологических препаратов. Долгосрочная ремиссия, вызванная интенсивным, кратковременным лечением, выбранным по профилям биомаркеров, является конечной целью [Scott DL, 2010].

Цель и задачи настоящего исследования - изучение реальной практики лечения РА в условиях Республики Дагестан (РД) для оценки эффективности современной терапии.

Исследование документирует вариабельность в распространности фенотипов заболеваний и различия в терапевтическом выборе и исходах между географическими районами и богатством стран. Увеличение бремени болезней в условиях сокращения ресурсов подчеркивает необходимость усилий общественного здравоохранения, направленных на улучшение равенства в доступе к эффективному лечению и уходу за больными артритом [Consolaro A, 2019].

Опportunистические инфекции, особенно при опоясывающем герпесе и кандидозе, чаще встречаются при раннем РА, чем при общем РА. Возраст, женский пол, сопутствующие заболевания и использование кортикостероидов связаны с увеличением ОИ у пациентов с ранним РА [Kim H, 2019].

Ревматоидный артрит (РА) - это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся неоднородной клинической реакцией на различные виды лечения. Некоторых пациентов трудно лечить, и они не достигают целей лечения, таких как клиническая ремиссия или низкая активность заболевания. Известные негативные прогностические факторы, такие как наличие аутоантител и эрозия суставов, наличие генетического профиля, сопутствующие заболевания и внесуставные проявления, беременность или желание беременеть, могут совпадать с неудачей лечения [Conigliaro P, 2019].

Плохое соблюдение режима приема лекарств от РА привело к увеличению общих прямых затрат. При РА приверженность улучшилась с образованием / поддержкой пациентов. Таким образом, путь введения лекарства и симптоматическая (болевая) природа заболевания, по-видимому, не являются доминирующими факторами для приверженности или эффективности лекарства при РА [Fautrel B, 2017].

Чтобы рассчитать 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии, измеряли систолическое артериальное давление и определяли уровни холестерина из образцов крови натощак. 17% пациентов имели низкий 10-летний риск (<10%) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 21% имели промежуточный риск (10-19%), 53% высокий риск (≥20%) и 9% имели ССЗ. В целом, 69% имели показания для профилактического лечения (снижение уровня холестерина или гипотензивные препараты). Из них 42% получали неадекватное лечение, а 40% вообще не получали лечение. Итак, оптимальное управление риском сердечно-сосудистых заболеваний остается серьезной проблемой, и для снижения высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний среди больных РА необходимы лучшая осведомленность и лечение [van den Oever IAM, 2017].

РА является причиной эндотелиальной дисфункции, риска сердечно-сосудистых заболеваний. Систематический обзор показал, что лечение антиревматическими препаратами и некоторыми неревматическими препаратами может улучшить поток-обусловленную вазодилатацию (Flow-Mediated Vasodilation - FMD) у пациентов с РА. Лечение препаратами против опухолевого фактора некроза (TNF), включая инфликсимаб, этанерцепт и ада-

лимумаб, улучшило FMD у пациентов с РА [Kotani K, 2017].

Ретроспективное исследование данных о назначении лекарств для пациентов с ревматоидным артритом (РА) были изучены в период с 2005 по 2014 год в популяционной когорте заболеваемости пациентов с РА и сопоставимыми субъектами без РА. Средства, которые были более распространены среди пациентов с РА, чем без РА, включали желудочно-кишечные, противомикробные препараты, модификаторы метаболизма кальция, заместительную терапию гормонами щитовидной железы, трициклические антидепрессанты, антиагматические ингаляционные кортикостероиды, ингибиторы протонного насоса, противозачаточные средства, гипотензивные средства и некоторые другие [Zamora-Legoff JA, 2016].

Исследование динамики острофазовых показателей под влиянием лечения больных РА в зависимости от полиморфизма T-786C (rs2070744) гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) показало, что после проведенного лечения снижение содержания острофазовых показателей воспаления у носителей TT-генотипа T-786C (rs2070744) гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) было наиболее существенным [Бучак О.П., 2018].

Характеристики исходов лечения РА в реальных условиях практически не изучались во всем мире, а также в Республике Дагестан (РД).

Цель – изучение реальной практики лечения РА в условиях РД для оценки эффективности современной терапии.

Материалы и методы

Базисная терапия РА включала метотрексат в дозе 7,5-15 мг в неделю в зависимости от активности заболевания и рентгенологической стадии, при низкой активности - 7,5 мг в неделю при умеренной - 10 мг в неделю и при высокой активности - 15 мг в неделю, фолиевая кислота в половинной дозе метотрексата не ранее чем через сутки и не позднее чем за сутки до приема данного препарата, ГКС - метилпреднизолон в дозе 15-20 мг с постепенным снижением ее на 2,5 мг в неделю до поддерживающей дозы 2,5-5 мг во время обострения при второй степени активности и 30-40 мг при третьей степени активности заболевания; НПВП применяли при клинической необходимости: мелоксикам в дозе 15 мг внутримышечно № 10 с переходом на пероральный прием по 7,5 мг 1 раз в сутки, препараты кальция и витамин D3. При наличии сопутствующей патологии, а именно АГ, абдоминального ожирения и СД 2, назначали статины и метаболическую терапию: блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) - телмисартан в дозе 80 мг 1 раз в день утром во больным абдоминальным ожирением; розувастатин в дозе 20 мг 1 раз в сутки вечером после еды, а носителям СС-генотипа - 40 мг 1 раз в сутки вечером после еды; L-аргинин гидрохлорид 4,2% 100 мл внутривенно № 10 с переходом на пероральный прием L-аргинина аспартата по 5 мл трижды в сутки в течение одного месяца, а носителям мутантного СС генотипа по 15 мл трижды в день. Разработка индивидуальных подходов к фармакотерапии

Таблица 1. Распределение больных ревматоидным артритом по месту жительства и исходам лечения в 2014–2018 годы

Экозона	Ремиссия	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Все исходы
Сельская местность	54408	35759	2925	87	93179
Равнина	8683	10337	1153	20	20193
Предгорье	8603	6627	1530	19	16779
Внутригорье	19133	12606	84	36	31859
Высокогорье	17989	6189	158	12	24348
Города	12548	12497	2202	48	27295
Неприморские города	4478	1452	57	22	6009
Приморские города	8070	11045	2145	26	21286
Всего	66956	48256	5127	135	120474

ревматоидного артрита (РА) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), сахарным диабетом типа 2 (СД 2) и артериальной гипертензией (АГ) остается актуальной на сегодня [Букач О.П., 2018].

В эпидемиологическом исследовании 120 474 больных РА, получавших медикаментозное лечение в период с 2014 по 2018 год в лечебных учреждениях РД, оценивались исходы терапии. Материал для анализа терапии получен из базы данных Территориального ФОМС по РД.

Для сравнительного анализа эффективности лечения РА нами больные распределены по экологическим зонам. Сельскую местность распределили по высотным поясам (равнина – высота над уровнем мирового океана до 300 м, предгорье – 300-800 м, внутригорье – 900-1900 м, высокогорье – выше 2000 м) [Атаев М.Г., 2018]. Города распределены на 2 группы: приморские, расположенные на побережье Каспийского моря, и неприморские, находящиеся на расстоянии более 50 км от побережья (табл. 1).

Эффективность базисной терапии оценивают согласно положительной динамике вышеуказанных показателей: улучшение более чем на 50% от исходного свидетельствует о хорошем эффекте и возможности продолжения лечения; изменение на 20-50% — об удовлетворительном эффекте и решении вопроса о комбинировании базисных средств; улучшение менее 20% характеризует отсутствие лечебного эффекта монотерапии — необходим переход на другой базисный препарат. При этом должны быть исключены другие причины, обуславливающие неэффективность терапии (присоединение сопутствующей патологии и др.) [Насонов Е.Л., 2020].

Приказе ФФОМС от 07.04.2011 № 79 (ред. от 26.12.2013) «Об утверждении Общих принципов построения и функционирования информационных систем и порядка информационного взаимодействия в сфере обязательного медицинского страхования» [Приказ, 2011 года]. В соответствии с правилами настоящего приказа исходы заболевания могут быть сгруппированы и маркированы следующим образом:

- положительные исходы заболевания - улучшение в состоянии больного и протекании болезни в определенной степени;
- нейтральные исходы заболевания - отсутствие изменений в состоянии больного и протекании болезни;

- отрицательные исходы заболевания - ухудшение в состоянии больного и протекании болезни в определенной степени.

Исходы заболевания:

05 – Ремиссия - полное исчезновение клинических, лабораторных и инструментальных признаков хронического заболевания;

06 – Улучшение состояния - уменьшение выраженности симптоматики без излечения;

10 – Прогрессирование - нарастание симптоматики, появление новых осложнений, ухудшение течения процесса при остром или хроническом заболевании;

11 – Отсутствие эффекта - отсутствие видимого положительного ответа проведения терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2010. Показатели описаны в виде среднегодовой доли (в %). Достоверность разницы между группами оценивали по критерию z-критерию с фи-преобразованием. За критический уровень критерия брали значимость при $P=0,05$.

Результаты и обсуждение

Эффективность проводимой терапии зависит от многих факторов, одним из которых является серопозитивность РА. Доля больных с достигнутой ремиссией и улучшением состояния при серопозитивном РА достигает до 97,4%, а при серонегативном РА – 94,9%. В фазе ремиссии были две трети больных серопозитивным РА и половина пациентов с серонегативной формой. Доля больных с неэффективным лечением при серонегативной форме в 2 раза больше, чем в группе серопозитивного РА (рис. 1).

Эффективность лечения РА также зависит от места жительства больных. Удельный вес сельских больных РА в фазе ремиссии на 12,8% больше, чем городских пациентов. Улучшение состояния больных при лечении РА в условиях города встречается на 7,4% чаще, чем в селе. Отсутствие эффекта лечения городских больных РА в 2,6 раза чаще отмечалось по сравнению с пациентами сельской местности (рис. 2).

Структура исходов лечения больных РА, проживающих в различных экологических зонах сельской мест-

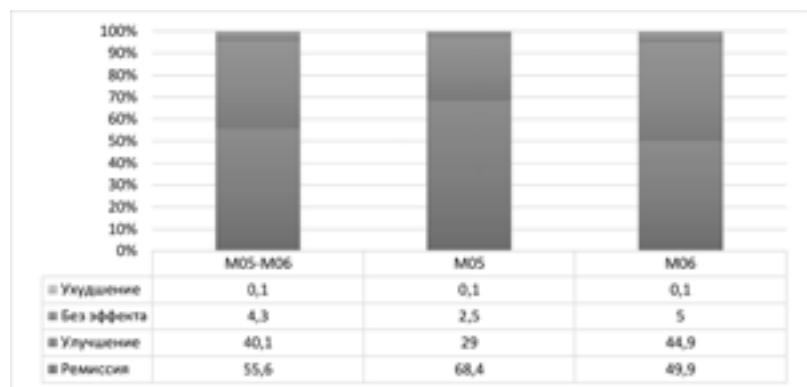


Рисунок 1. Структура исходов (в %) лечения больных серопозитивным (M05) и серонегативным ревматоидным артритом (M06).

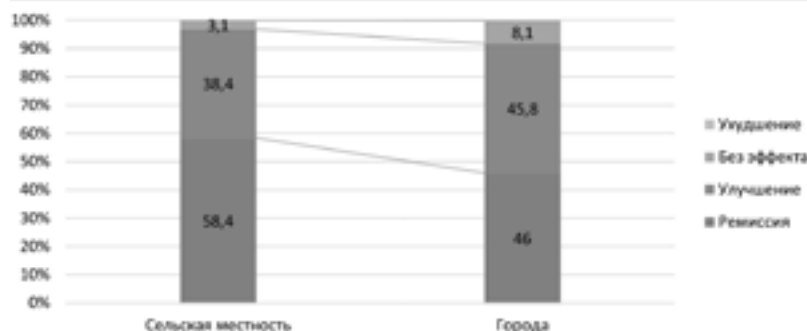


Рисунок 2. Структура исходов лечения больных ревматоидным артритом в условиях села и города.

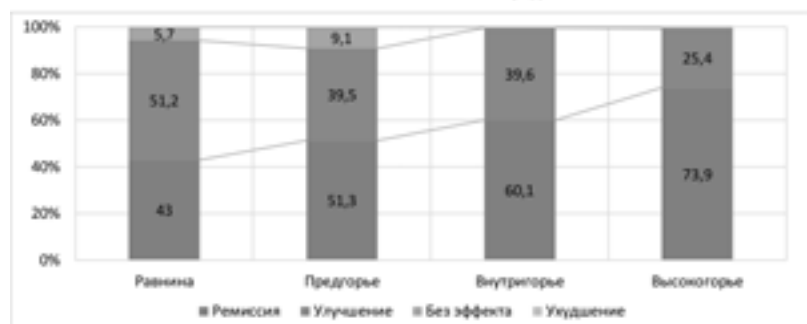


Рисунок 3. Исходы лечения больных ревматоидным артритом в условиях экологических зон Дагестана.

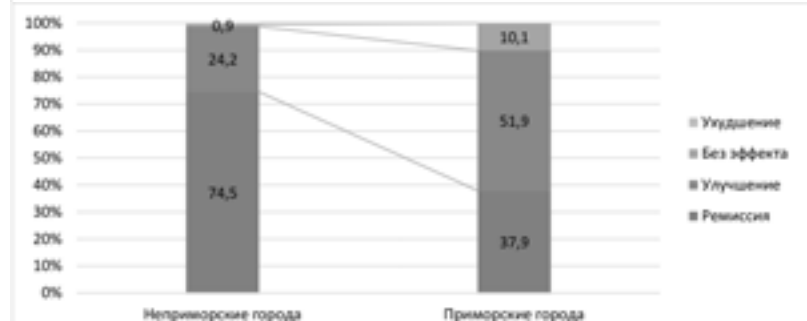


Рисунок 4. Исходы лечения больных ревматоидным артритом в условиях неприморских и приморских городов Дагестана.

ности, значительно отличается. При этом доля больных в фазе ремиссии имеет тенденцию роста по мере возвышения места жительства над уровнем моря на фоне уменьшения удельного веса пациентов с улучшением состояния. Неэффективность лечения РА больше характерна пациентам, проживающим на равнине и в предгорье (рис. 3).

Сравнительный анализ показал, что на структуру исходов лечения РА значительно влияла расположение города относительно моря. Так, в неприморских городах пациенты достигли фазы ремиссии в 2 раза чаще, чем в приморских городах ($P=0,011$). Лечение больных РА из приморских городов в 2,1 раза чаще отмечали улучшение состояния, чем в неприморских городах ($P=0,036$). Кроме

того, отсутствие эффекта от проводимой терапии в 11,2 раза наблюдалось в приморье ($P=0,002$) по сравнению с неприморскими городами (рис. 4).

В таблице 2 приведены структуры исходов лечения серологических вариантов РА в зависимости от места жительства в экологических зонах РД. Терапия серопозитивного и серонегативного РА в условиях сельской местности характеризовалась лучшим достижением ремиссии болезни, чем в городах. Аналогичная картина наблюдалась по всем экологическим высотным поясам сельской местности. Наилучшие показатели эффективности лечения серопозитивного и серонегативного РА были отмечены в неприморских городах по сравнению с приморскими.

Таблица 2. Структура исходов лечения больных (оба пола) серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом в экологических зонах Дагестана (%)

Экозона	Ремиссия	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Всего
M05 Серопозитивный ревматоидный артрит					
Сельская местность	76.5	22.2	1.2	0.0	100.0
Равнина	61.1	36.5	2.3	0.1	100.0
Предгорье	67.9	28.7	3.3	0.0	100.0
Внутригорье	93.5	6.4	0.1	0.0	100.0
Высокогорье	70.3	29.2	0.5	0.0	100.0
Города	56.9	38.7	4.2	0.2	100.0
Неприморские города	85.1	13.3	0.8	0.8	100.0
Приморские города	51.0	44.0	4.9	0.1	100.0
M06 Серонегативный ревматоидный артрит					
Сельская местность	52.9	43.3	3.7	0.1	100.0
Равнина	35.4	57.4	7.2	0.1	100.0
Предгорье	47.3	42.0	10.5	0.1	100.0
Внутригорье	47.9	51.6	0.3	0.2	100.0
Высокогорье	74.6	24.7	0.7	0.1	100.0
Города	32.1	54.8	13.0	0.1	100.0
Неприморские города	66.2	32.7	1.1	0.0	100.0
Приморские города	18.8	63.4	17.7	0.2	100.0

Гендерные особенности структуры исходов лечения РА показаны на рисунке 5. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что женский пол является фактором, снижающим эффективность терапии независимо от серотипа болезни.

Также отмечается высокая доля мужчин с РА в фазе ремиссии, чем женщин, как в условиях села, так и города (рис. 6).

Среди мужчин с РА также наблюдалась тенденция увеличения доли ремиссии в структуре исходов лечения по мере повышения уровня расположения населенного пункта над уровнем моря. Удельный вес мужчин с РА, достигших фазы ремиссии, в условиях неприморских городов был достоверно больше, чем в приморских городах. Также в приморских городах мужчин с РА, отметивших улучшение состояния, было в 2,9 раза больше, чем в неприморских городах (рис. 7).

Наиболее успешным было лечение мужчин с серопозитивным РА в условиях внутригорья, а серонегативного РА – в высокогорье. Отсутствие эффекта от лечения мужчин РА наблюдалось в основном в предгорье и на равнине. Следует отметить, что на эффективность лечения мужчин с РА имело существенное влияние расположение города у побережья моря. В приморских городах терапия мужчин РА сопровождалась большей долей отсутствия эффекта, которая была в разы больше, чем в неприморских городах (табл. 3).

Между долей достижения ремиссии при лечении сельских женщин с РА и высотой места жительства наблюдалась прямая связь, но обратная корреляция с долей улучшения состояния. Структура исходов лечения женщин с РА существенно отличается между приморскими и неприморскими городами. Так, доля ремиссии после лечения РА у женщин в приморских городах в 1,9 раза ниже

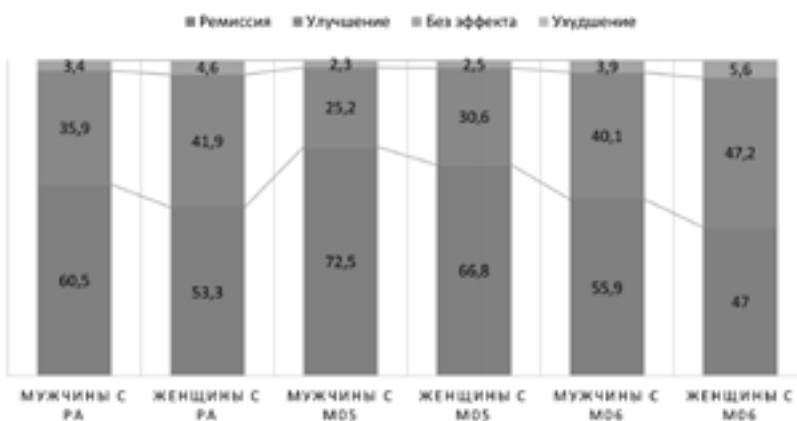


Рисунок 5. Структура исходов терапии серопозитивного (M05) и серонегативного (M06) ревматоидного артрита (РА) женщин и мужчин.

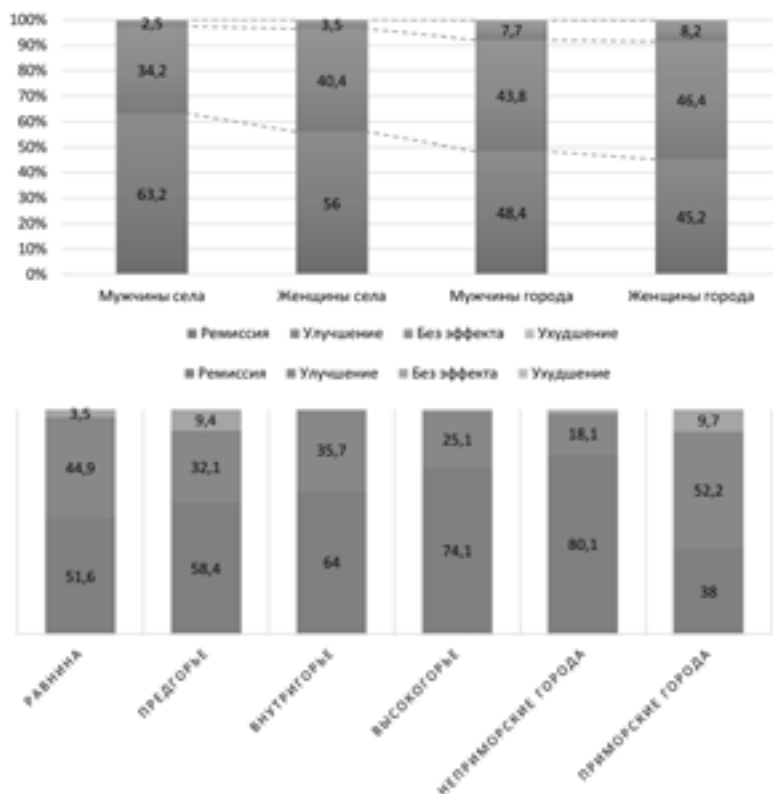


Таблица 3. Структура исходов лечения мужчин с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом в экологических зонах Дагестана (%)

Экозона	Ремиссия	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Всего
М05 Серопозитивный ревматоидный артрит					
Сельская местность	79,1	19,5	1,4	0,0	100,0
Равнина	62,0	35,4	2,5	0,1	100,0
Предгорье	72,2	23,8	3,8	0,1	100,0
Внутригорье	95,3	4,6	0,0	0,0	100,0
Высокогорье	67,3	31,5	1,2	0,0	100,0
Города	58,9	36,9	4,0	0,2	100,0
Неприморские города	87,4	10,3	1,5	0,9	100,0
Приморские города	51,7	43,6	4,6	0,0	100,0
М06 Серонегативный ревматоидный артрит					
Сельская местность	58,4	38,6	2,8	0,1	100,0
Равнина	46,7	49,3	3,9	0,1	100,0
Предгорье	55,0	34,1	10,7	0,1	100,0
Внутригорье	51,5	48,1	0,2	0,1	100,0
Высокогорье	74,9	24,4	0,6	0,2	100,0
Города	37,0	51,2	11,6	0,1	100,0
Неприморские города	74,8	23,7	1,4	0,1	100,0
Приморские города	21,2	62,7	15,9	0,1	100,0

и доля улучшений состояния - в 2 раза выше, чем в неприморских городах. Кроме этого в приморских городах у 10% женщин отсутствовал эффект от лечения (рис. 8).

Доля ремиссии у сельских женщин, больных серопозитивным РА, была наибольшей в условиях внутригорья, а у женщин с серонегативным РА – в высокогорье.

Женщины достигали фазы ремиссии серопозитивного и серонегативного РА в неприморских городах в 1,7 и 3,5 раза чаще, чем в приморских городах, соответственно (табл. 4).

Исходы лечения больных РА имеют существенную разницу между поликлиникой и стационаром, которая

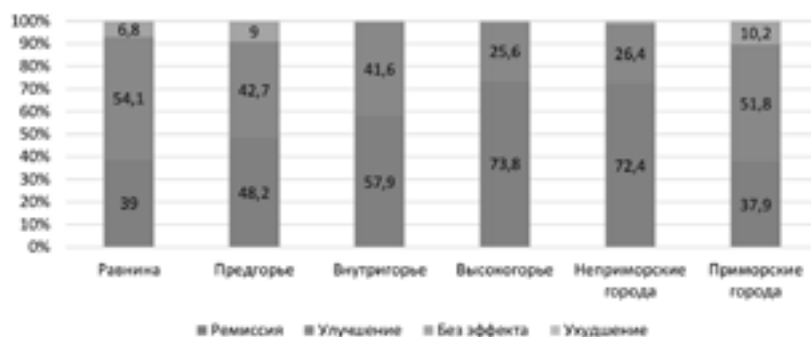


Рисунок 8. Структура исходов лечения ревматоидного артрита женского населения экологических зон Дагестана.

Таблица 4. Структура исходов лечения женщин серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом в экологических зонах Дагестана (%)

	Ремиссия	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Всего
M05 Серопозитивный ревматоидный артрит					
Сельская местность	75.3	23.5	1.1	0.0	100.0
Равнина	60.7	37.1	2.1	0.1	100.0
Предгорье	66.0	30.9	3.1	0.0	100.0
Внутривгорье	92.4	7.5	0.1	0.0	100.0
Высокогорье	71.2	28.5	0.3	0.0	100.0
Города	56.3	39.2	4.2	0.2	100.0
Неприморские города	84.4	14.3	0.6	0.8	100.0
Приморские города	50.8	44.1	5.0	0.1	100.0
M06 Серонегативный ревматоидный артрит					
Сельская местность	50.1	45.6	4.2	0.1	100.0
Равнина	30.3	61.0	8.6	0.1	100.0
Предгорье	44.0	45.5	10.4	0.1	100.0
Внутривгорье	46.0	53.4	0.4	0.2	100.0
Высокогорье	74.4	24.9	0.7	0.0	100.0
Города	30.3	56.0	13.5	0.1	100.0
Неприморские города	63.0	36.1	0.9	0.0	100.0
Приморские города	17.9	63.6	18.3	0.2	100.0

может быть обусловлена различной тяжестью течения болезни. По данным участковых терапевтов и ревматологов поликлиники лечение больных РА увенчается ремиссией или улучшением состояния. Тогда как, в условиях стационара как правило состояние больных РА улучшается, а у жителей горной местности чаще достигается фаза ремиссии. В приморских городах лечение 14% больных РА в условиях поликлиники не сопровождалось улучшением состояния (табл. 5).

Раздельный анализ структуры исходов терапии РА у мужчин и женщин показал одинаковые закономерности. При этом, доля больных РА, достигших фазы ремиссии, была максимальной у жителей гор, независимо от типа лечебного учреждения. Следует обратить внимание на больных РА из предгорья, которые чаще, чем пациенты из других экзон, не отвечают на лечение в условиях поликлиники и дают низкий процент ремиссии в стационаре. У городских жителей лечение РА в условиях поликлиники было более успешным в неприморских городах, чем в приморских. У 13-14% больных РА, проживающих в

приморских городах, поликлиническое лечение было неэффективным (табл. 6 и 7).

Алгоритмы лечения включают измерение активности заболевания с помощью составных показателей, применение стратегии лечения к цели и использование обычных, биологических и новых небологических БМАРП. Хотя перспективы для большинства пациентов в настоящее время благоприятны, многие все еще не реагируют на современные методы лечения [Smolen JS, 2016]. Результаты нашего исследования также свидетельствуют, о неэффективности лечения у части больных РА.

Соответственно, требуются новые методы лечения. Современное понимание генетики и этиологии, патофизиологии, эпидемиологии, оценки терапевтических средств и стратегий лечения должны снизить неудовлетворенные потребности пациентов с ревматоидным артритом.

Британское исследование безопасности БМАРП при лечении пациентов с РА показало, что 83% серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) были

Таблица 5. Структура исходов лечения больных (оба пола) ревматоидным артритом в условиях стационара и поликлиники в экологических зонах Дагестана (%)

	Ремиссия	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Всего
Поликлиника	62.5	32.6	4.7	0.1	100.0
Сельская местность	62.3	34.2	3.4	0.1	100.0
Равнина	46.4	47.2	6.3	0.1	100.0
Предгорье	53.7	36.7	9.6	0.1	100.0
Внутригорье	64.1	35.5	0.2	0.1	100.0
Высокогорье	80.3	19.1	0.5	0.0	100.0
Города	63.2	26.1	10.5	0.2	100.0
Неприморские города	83.9	14.9	0.8	0.4	100.0
Приморские города	55.6	30.2	14.1	0.2	100.0
Стационар	17.0	82.4	0.5	0.1	100.0
Сельская местность	29.6	70.2	0.3	0.0	100.0
Равнина	17.8	82.0	0.1	0.1	100.0
Предгорье	8.0	91.6	0.5	0.0	100.0
Внутригорье	28.1	71.3	0.5	0.0	100.0
Высокогорье	42.0	57.9	0.1	0.0	100.0
Города	3.0	96.1	0.9	0.1	100.0
Неприморские города	9.3	89.4	1.3	0.0	100.0
Приморские города	2.5	96.6	0.8	0.1	100.0

Таблица 6. Структура исходов лечения мужчин с ревматоидным артритом в условиях стационара и поликлиники в экологических зонах Дагестана (%)

	Ремиссия	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Всего
Поликлиника	66.6	29.7	3.6	0.1	100.0
Сельская местность	66.5	30.8	2.6	0.1	100.0
Равнина	54.5	41.7	3.7	0.1	100.0
Предгорье	60.2	30.1	9.7	0.1	100.0
Внутригорье	67.8	32.0	0.1	0.1	100.0
Высокогорье	78.9	20.5	0.5	0.1	100.0
Города	67.2	23.2	9.4	0.2	100.0
Неприморские города	89.6	8.8	1.1	0.5	100.0
Приморские города	57.2	29.6	13.2	0.1	100.0
Стационар	23.0	76.2	0.6	0.1	100.0
Сельская местность	37.4	62.1	0.4	0.1	100.0
Равнина	28.2	71.6	0.3	0.0	100.0
Предгорье	9.3	88.9	1.9	0.0	100.0
Внутригорье	27.6	71.7	0.7	0.0	100.0
Высокогорье	51.5	48.2	0.1	0.1	100.0
Города	3.5	95.4	1.0	0.1	100.0
Неприморские города	11.1	86.3	2.6	0.0	100.0
Приморские города	2.8	96.2	0.8	0.2	100.0

инициированы биологическими препаратами. Каждый дополнительный препарат уменьшал шансы на хороший ответ на 8%. Каждый дополнительный препарат приводил к повышению риска НЛР на 13%. Прогностические значения НЛР были сопоставимы между моделью полифармации и индексом коморбидности ревматических

заболеваний. Полифармация является простым, но ценным предиктором клинических исходов у больных РА [Bechman K, 2019].

Наличие сопутствующих заболеваний и / или внесуставных проявлений может повлиять на терапевтический выбор; пациенты с избыточной массой тела и ожирени-

Таблица 7. Структура исходов лечения женщин с ревматоидным артритом в условиях стационара и поликлиники в экологических зонах Дагестана (%)

	Ремиссия	Улучшение	Без эффекта	Ухудшение	Всего
Поликлиника	60.6	34.0	5.3	0.1	100.0
Сельская местность	60.2	35.9	3.8	0.1	100.0
Равнина	42.5	49.8	7.6	0.1	100.0
Предгорье	50.7	39.7	9.5	0.1	100.0
Внутригорье	62.1	37.5	0.3	0.1	100.0
Высокогорье	81.1	18.4	0.5	0.0	100.0
Города	62.0	27.0	10.8	0.2	100.0
Неприморские города	81.7	17.2	0.7	0.4	100.0
Приморские города	55.1	30.4	14.3	0.2	100.0
Стационар	14.9	84.5	0.5	0.0	100.0
Сельская местность	26.5	73.2	0.2	0.0	100.0
Равнина	14.2	85.6	0.1	0.1	100.0
Предгорье	7.7	92.1	0.2	0.0	100.0
Внутригорье	28.3	71.2	0.5	0.1	100.0
Высокогорье	37.6	62.3	0.1	0.0	100.0
Города	2.8	96.3	0.8	0.0	100.0
Неприморские города	8.6	90.5	0.9	0.0	100.0
Приморские города	2.4	96.7	0.8	0.0	100.0

ем менее чувствительны к ингибиторам ФНО. В этом контексте профилирование пациента может улучшить клинический результат. Ориентация на различные пути, молекулы и клетки, участвующие в патогенезе РА, может частично объяснять отсутствие ответа у некоторых пациентов. Экологические факторы, такие как диета и сигаретный дым, могут влиять на восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям и мешать воспалительным процессам. Однако необходимо провести исследования по определению дозы, безопасности и эффективности БМАРП при РА [Conigliaro P, 2019].

Результаты метаанализа, в котором изучался риск развития ССЗ у пациентов, получавших «традиционные» НПВП или коксибы, свидетельствуют о том, что часть «традиционных» НПВП (прежде всего, диклофенак и ибупрофен) также могут повышать риск НЛР в виде развития ССЗ [Keahey PM, 2006]. Исследование PRECISION не смогло в полной мере ответить на вопрос о том, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» НПВП (напроксен, ибупрофен) у пациентов с высоким риском развития ССЗ, и данный вопрос требует дополнительного изучения [Довгань Е.В., 2017].

Выводы

1. Терапия в реальной практике позволяет добиться фазы ремиссии у 68,4% больных серопозитивным РА и 49,9% пациентов с серонегативной формой. Доля больных с неэффективным лечением при серонегативной форме в 2 раза больше, чем в группе серопозитивного РА.

2. Удельный вес сельских больных РА в фазе ремиссии на 12,8% больше, чем городских пациентов. Отсутствие эффекта лечения городских больных РА в 2,6

раза чаще отмечалось по сравнению с пациентами сельской местности. В неприморских городах пациенты достигли фазы ремиссии в 2 раза чаще, чем в приморских городах. Лечение больных РА из приморских городов в 2,1 раза чаще отмечали улучшение состояния, чем в неприморских городах. Кроме того, отсутствие эффекта от проводимой терапии в 11,2 раза наблюдалось в приморье по сравнению с неприморскими городами.

3. Доля больных в фазе ремиссии имеет тенденцию роста по мере возвышения места жительства над уровнем моря на фоне уменьшения удельного веса пациентов с улучшением состояния. Неэффективность лечения РА больше характерна пациентам, проживающим на равнине и в предгорье.

4. Женский пол является фактором, снижающим эффективность терапии независимо от серотипа болезни. Также отмечается высокая доля мужчин с РА в фазе ремиссии, чем женщин, как в условиях села, так и города.

5. В условиях поликлиники лечение больных РА в 95,1% случаев увенчалось ремиссией или улучшением состояния. В условиях стационара у 99,4% больных РА состояние улучшалось, а у жителей горной местности чаще достигалась фаза ремиссии. В приморских городах лечение 14% больных РА в условиях поликлиники не сопровождалось улучшением состояния.■

Саидова Заира Магомедовна, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала. E-mail: zaira.saidova.2013@bk.ru. Ханмурзаева Наида

Багавдиновна, к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия; e-mail: paida536@mail.ru. **Агаева Эльвира Насретдиновна** – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета. **Ханахмедова Кизлер Ширинбековна** – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета. **Магомедова Зульфия Шамильевна** - к.м.н., доцент кафедры фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета, e-mail: Magomedova.dgtmu@mail.ru. **Магомедова Рабият Гам-**

затовна - старший преподаватель кафедры фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета, e-mail: Raya1963@mail.ru. **Алхазова Рабият Тажутдиновна** - к.м.н., доцент кафедры фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета, e-mail: Alkhazova1974@mail.ru. **Магомедова Патимат Максудовна** - старший преподаватель кафедры фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета, e-mail: Patimax1964@mail.ru. **Насрулаева Хаписат Насрулаевна** - к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета, e-mail: Lisst32@mail.ru.

Литература:

1. Атаев М.Г., Раджабов М.О., Омариева Э.Я., Мурзаев А.М. Риск смерти от злокачественных новообразований в Республике Дагестан. Проблемы экологической медицины: материалы VIII Республиканской научно-практической конференции / Под ред. М.Г. Атаева. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2018. С. 8-19.
2. Бакалец Н.Ф., Никифорова О.Л. Аналитическая оценка амбулаторного лечения пациентов с ревматоидным артритом. Проблемы здоровья и экологии 2016;(4):36-40.
3. Букач О.П. Динамика острофазовых показателей у больных ревматоидным артритом в сочетании с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией в зависимости от полиморфизма гена T-786C eNOS под влиянием лечения. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* 2018;14(1):20-26. DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127086.
4. Довгань ЕВ. Результаты исследования PRECISION: удалось ли ответить на вопрос, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений? *Современная ревматология*. 2017;11(3):129–131.
5. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Российские клинические рекомендации. Под ред. Акад. Е.Л. Насонова. М: Ассоциация ревматологов России, 2020. С. 17-57.
6. Приказ N 79 от 7 апреля 2011 г. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования «Об утверждении общих принципов построения и функционирования информационных систем и порядка информационного взаимодействия в сфере обязательного медицинского страхования». URL: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-FFOMS-ot-07.04.2011-N-79> (дата обращения 01.04.2020).
7. Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, Yates M, Nikiphorou E, Molokhia M, Norton S, Cope AP, Hyrich KL, Galloway JB. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 14. pii: kez037. doi: 10.1093/rheumatology/kez037.
8. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Chimenti MS, Sunzini F, Viola A, Canofari C, Perricone R. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2019 May 3. pii: S1568-9972(19)30110-7. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.007.
9. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Collaborators (III). Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(4):255-263. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30027-6.
10. Fautrel B, Balsa A, Van Riel P, Casillas M, Capron JP, Cueille C, de la Torre I. Influence of route of administration/drug formulation and other factors on adherence to treatment in rheumatoid arthritis (pain related) and dyslipidemia (non-pain related). *Curr Med Res Opin*. 2017;33(7):1231-1246. doi: 10.1080/03007995.2017.1313209.
11. Khan H, Sureda A, Belwal T, Çetinkaya S, Süntar İ, Tejada S, Devkota HP, Ullah H, Aschner M. Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2019 May 3. pii: S1568-9972(19)30103-X. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.001.
12. Kim H, Cho SK, Lee J, Bae SC, Sung YK. Increased risk of opportunistic infection in early rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 May 14. doi: 10.1111/1756-185X.13585.
13. Kotani K, Miyamoto M, Ando H. The Effect of Treatments for Rheumatoid Arthritis on Endothelial Dysfunction Evaluated by Flow-Mediated Vasodilation in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):10-18.
14. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.

15. Smolen JS , Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
16. van den Oever IAM, Heslinga M, Griep EN, Griep-Wentink HRM, Schotsman R, Cambach W, Dijkmans BAC, Smulders YM, Lems WF, Boers M, Voskuyl AE, Peters MJL, van Schaardenburg D, Nurmohamed MT. Patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1472-1478. doi: 10.1093/rheumatology/kew497.
17. Zamora-Legoff JA, Myasoedova E, Matteson EL, Achenbach SJ, Crowson CS. Drug prescribing trends in adults with rheumatoid arthritis: a population-based comparative study from 2005 to 2014. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2427-36. doi: 10.1007/s10067-016-3335-5.

Байсекеев Т.А., Туркменов А.А., Деркембаева Ж.С., Кыдырбаев А.К., Калиев Ж.У, Жолборсов А.А
Морфологические особенности внутриорганный распространения меланомы хориоидеи и подходы к поиску факторов прогноза её метастазирования

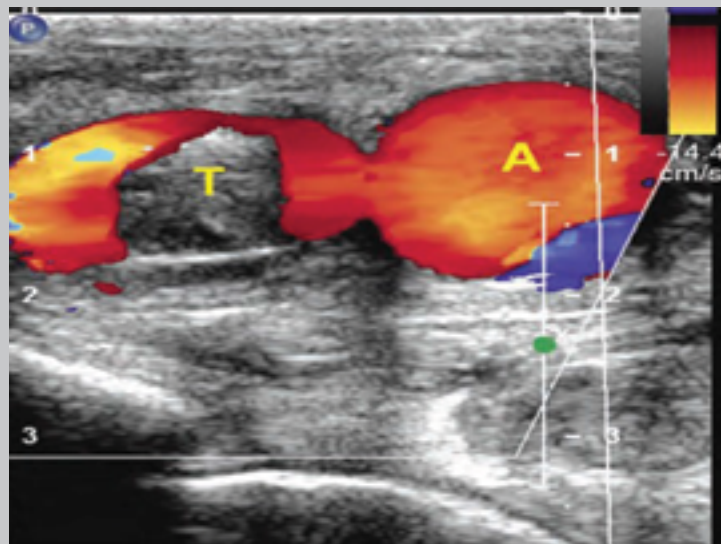
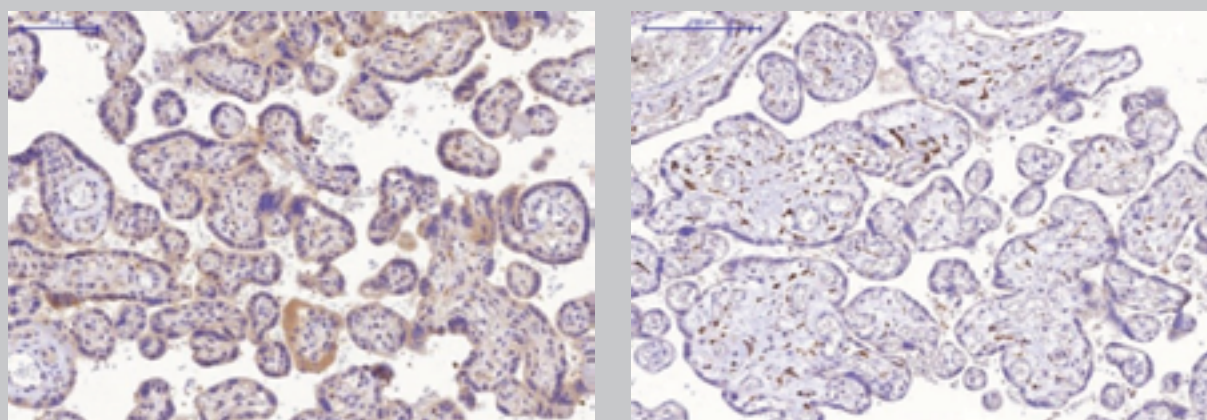


Рисунок 5. Флотирующий тромб поверхностной бедренной вены

Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., Большакова М.В., Пастушенков В.Л., Карев В.Е.
Экспрессия гипоксия-индуцируемого фактора (HIF-1- α) в плацентах при хронической плацентарной недостаточности в конце беременности



а – основная группа

б – группа сравнения

Рисунок 1. Экспрессия HIF-1- α в плацентах женщин основной группы и группы сравнения