

Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом

Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О.

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

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

Контакты:

Полина Олеговна Кожевникова;
Pko31@list.ru

Contact:

Polina Kozhevnikova;
Pko31@list.ru

Поступила 11.02.19

Хроническое воспаление при ревматоидном артрите (РА) сопровождается локальной (периартикулярный остеопороз) и генерализованной потерей минеральной плотности костной ткани осевого и периферического скелета. В статье обсуждается взаимосвязь между локальной и генерализованной потерей костной ткани и вклад различных факторов в костные изменения. Сведения о вкладе возраста на момент начала РА в прогрессирование деструктивных изменений кистей и стоп и скорость генерализованной потери костной ткани осевого и периферического скелета противоречивы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; деструктивные изменения суставов; минеральная плотность кости; локальная и генерализованная потеря костной ткани; возраст на момент начала ревматоидного артрита.

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Кожевникова ПО. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):328–332.

STUDY OF LOCAL AND GENERALIZED BONE LOSS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O.

Chronic inflammation in rheumatoid arthritis (RA) is accompanied by local (periarticular osteoporosis) and generalized loss of bone mineral density in the axial and peripheral skeleton. The paper discusses the relationship between local and generalized bone loss and the contribution of various factors to bone changes. Information about the contribution of age at the onset of RA to the progression of destructive changes in the hands and feet and the rate of generalized bone loss in the axial and peripheral skeleton are contradictory.

Keywords: rheumatoid arthritis; destructive joint changes; bone mineral density; local and generalized bone loss; age at the onset of rheumatoid arthritis.

For reference: Dydykina PS, Kozhevnikova PO. Study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):328–332 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-328-332

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. Хроническое аутоиммунное воспаление при РА индуцирует также патологические изменения в костной ткани. Одним из наиболее ранних рентгенологических признаков РА является периартикулярный остеопороз (ОП), возникающий вследствие активации и избыточной продукции остеокластов (ОК). Гиперостеокластогенез и ингибирование костеобразования при РА — результат активации Т-лимфоцитов и выработки провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Эти продукты приводят к разобщению процессов костного формирования и резорбции, усилению остеокластогенеза, локальной и генерализованной потере костной ткани, которая сопровождается снижением минеральной плотности кости (МПК), изменением ее качества, микроархитектоники, возникновением вторичного ОП и переломов костей скелета [1–5]. Длительное (>3 мес) использование глюкокортикоидов (ГК) для подавления аутоиммунного воспаления при РА вносит дополнительный негативный вклад в ремоделирование кости и снижает ее качество. Начальная фаза потери костной ткани связана с повыше-

нием активности ОК и увеличением костной резорбции, а следующая — с подавлением активности остеобластов (ОБ) и уменьшением костеобразования. Непрямое влияние ГК на кость включает снижение абсорбции кальция в кишечнике, повышение его экскреции с мочой, гипогонадизм и многое другое [6].

Учитывая драматические последствия локальной и генерализованной потери костной ткани (переломы, снижение качества и продолжительности жизни), все больше и больше внимания уделяется поиску доказательств взаимосвязи между ними и методов контроля. Одним из первых проанализировал связь между МПК и эрозиями в когорте женщин в постменопаузе, страдающих РА, D.H. Solomon, установивший, что изменение МПК в шейке бедра (ШБ) коррелировало с числом эрозий ($r=-0,33$; $p<0,0001$). Однако эта связь по мере учета других факторов, таких как возраст, продолжительность РА, индекс массы тела (ИМТ), суммарная доза ГК, отсутствовала. Автор установил выраженную взаимосвязь между количеством эрозий и МПК ШБ в группе более молодых пациентов (молочнее 62 лет), в группе пациентов с меньшей длительностью болезни (<5 лет), с более высоким ИМТ (>28 кг/м²) и с меньшей кумулятивной дозой ГК (<960 мг). При этом ассоциация числа эрозий с МПК ШБ была сильнее ($r=-0,33$; $p<0,0001$), чем с МПК поясничного отдела по-

звоночника (L_{1-IV}) ($r=-0,09$, $p=0,27$) [7]. Можно предположить, что на взаимосвязь между числом эрозий и МПК оказывают влияние не только традиционные факторы риска ОП, но и факторы, связанные с РА. В исследовании BEST также установлена связь между количеством эрозий и МПК у пациентов с продолжительностью болезни <2 лет [8], что подтверждает общность патогенетических механизмов локальной и генерализованной потери костной ткани.

L. Sinigaglia и соавт. [9] также установили ассоциацию между распространенностью ОП и эрозиями у женщин с РА. Достоверная положительная корреляция между МПК и эрозиями в суставах кистей и стоп была зарегистрирована в ряде других исследований [10, 11]. Например, K. Forslind и соавт. [12] обследовали 204 больных РА (134 женщины и 70 мужчин со средним возрастом 55 лет и 61 год соответственно) и установили корреляцию между количеством эрозий в кистях и стопах и МПК. Значимые различия были обнаружены только у женщин. Так, у женщин с низкой МПК и ОП было больше эрозий, чем у остальных пациентов. Положительную корреляцию наблюдали M. Rossini и соавт. [13]. В исследование был включен 1191 больной РА (1014 женщин, 177 мужчин, средний возраст — 58,9±11,1 года). На рентгенограммах кистей и стоп эрозии были выявлены у 64,1% пациентов. Средние значения МПК (по Т-критерию) у пациентов с эрозиями были значительно ниже, чем у пациентов без эрозий, как в L_{1-IV} ($-0,74\pm 1,19$ и $-0,46\pm 1,31$ соответственно; $p=0,05$), так и в ШБ ($-0,72\pm 1,07$ и $-0,15\pm 1,23$ соответственно; $p<0,001$).

Результаты исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2016 г., подтвердили взаимосвязь между локальной и генерализованной потерей костной ткани. Было установлено, что деструктивные изменения в кистях и стопах коррелируют с длительностью болезни, а деформации позвонков и периферические переломы — с возрастом. Однако у заболевших в более позднем возрасте, при меньшей длительности болезни, деструктивные изменения сопоставимы с аналогичными показателями длительно болеющих пациентов молодого возраста. В то же время МПК у заболевших в возрасте до 30 лет (длительно болеющих) сопоставима с МПК пациентов, заболевших в более старшем возрасте, в том числе после наступления менопаузы. Установлена взаимосвязь увеличения числа эрозий в кистях и стопах со снижением индекса деформаций позвонков в грудном отделе позвоночника, уменьшением МПК осевого и периферического скелета больных РА [14, 15]. Исследователи сделали вывод, что не только длительность болезни, но и возраст на момент начала заболевания определяют выраженность деструктивных изменений в кистях и стопах, снижение МПК осевого и периферического скелета. В исследование по изучению локальной и генерализованной потери костной ткани было включено 164 женщины, страдающих РА, в возрасте от 20 до 65 лет. Средний возраст больных составил 47,9±12,9 года, длительность РА — 12,1±9,3 года. Всем больным была проведена рентгеноморфометрия грудного и поясничного отделов позвоночника по Genant, дана оценка эрозивно-деструктивных изменений по Sharp/van der Heijde, определена МПК в трех областях скелета: в L_{1-IV} , в ШБ, в дистальном отделе предплечья (ДОП) недоминантной руки. Исследование МПК проводилось на аппарате Discovery A (Hologic Inc., США). Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Больные были распределены в три группы в зависимости от возраста на момент дебюта РА: в 1-й ($n=63$;

38,4%) он варьировал от 18 до 30 лет, во 2-й ($n=78$; 47,6%) был ≥31 года, но ≤50 лет, в 3-й ($n=23$; 14,0%) был >51 года.

Средний возраст больных 1-й группы составил 37,8±12,7 года, 2-й группы — 51,9±7,8 лет, 3-й — 62,1±2,6 года ($p<0,05$), длительность болезни — 15,1±12,3; 11,0±6,6 и 7,1±3,1 года соответственно ($p<0,05$). Менопауза была у 30% больных 1-й, у 60% — 2-й, у 100% — 3-й группы; периферические переломы в анамнезе имели 19 (30%), 28 (36%) и 11 (49%) больных соответственно ($p>0,05$), половина переломов произошла до возникновения РА. Группы были сопоставимы по числу больных, получавших базисные противовоспалительные препараты (БПВП), позитивных по ревматоидному фактору (РФ), по длительности гормональной терапии и кумулятивной дозе ГК. Активность болезни по DAS28, число больных с внесуставными проявлениями и получавших ГК на момент обследования в 1-й группе были меньше, чем во 2-й ($p<0,05$). Индекс деформаций позвонков (ИДП) поясничного отдела, МПК L_{1-IV} , ШБ, ДОП, счет сужения суставных щелей и суммарный индекс Шарпа были сопоставимы во всех группах ($p>0,05$). Показатель числа эрозий в 1-й группе составил 46,3±59,7 балла, во 2-й — 30,8±38,5 балла, в 3-й — 19,3±27,4 балла, и в 1-й группе показатель числа эрозий было достоверно выше, чем в 3-й. Деформации позвонков выявлены у 19% больных как в 1-й, так и во 2-й группе, у 39% больных 3-й группы, причем в 3-й группе они встречались достоверно чаще, чем во 2-й. ИДП грудного отдела составил 0,78±0,08 в 1-й, 0,78±0,07 во 2-й и 0,73±0,13 в 3-й группе, где он был достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й. Сделан вывод о том, что начало РА в период формирования пика костной массы и длительное течение заболевания негативно отразилось на состоянии осевого и периферического скелета. Несмотря на более молодой возраст и отсутствие менопаузы у большинства больных 1-й группы, частота ОП и периферических переломов, средние значения МПК изучаемых отделов скелета, ИДП поясничного отдела были сопоставимы с таковыми у заболевших в более старшем возрасте. Начало болезни после менопаузы, при меньшей длительности заболевания, характеризуется сопоставимыми значениями показателей сужения суставных щелей и суммарного индекса Шарпа, но не числа эрозий, с пациентами, дебют болезни которых пришелся на более молодой возраст [16] (см. таблицу).

РА возникает у пациентов всех возрастных групп, включая детей и лиц пожилого возраста, однако за последнее десятилетие средний возраст на момент начала заболевания увеличился [17]. Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни и доли пожилых людей в структуре населения, особое значение приобретает изучениеклада возраста на момент начала РА в прогрессирование локальной и генерализованной потери костной ткани и возможности ее коррекции [18]. По классификации, представленной Всемирной организацией здравоохранения, возраст до 45 лет считается молодым, от 45 до 59 лет — зрелым, 60–74 года — пожилым, 75–89 лет — старческим, а люди старше 90 лет являются долгожителями [19]. РА с началом заболевания в возрасте 60–65 лет и старше описывается в литературе как РА пожилого возраста [20, 21]. Ряд исследователей, в зависимости от возраста на момент начала заболевания, выделяют три подгруппы пациентов: заболевших до 45 лет относят к РА молодого возраста, 45–60 лет — «промежуточную» (intermediate onset) возрастную подгруппу, при начале заболевания после 60 лет говорят о РА с поздним началом [22]. Определение частоты новых случаев РА среди лиц пожилого возраста проводится на основании данных

крупных национальных регистров. Согласно базе данных Норфолкского регистра раннего артрита (NOAR), в Великобритании по мере увеличения возраста заболеваемость РА увеличивается [23]. По данным Шведского национального регистра, заболеваемость РА достигает пика в возрасте 70–79 лет [24]. Распространенность РА среди лиц в возрасте 60 лет и старше в США составляет приблизительно 2% [17].

Для дебюта РА в пожилом возрасте характерны более острое начало заболевания, быстро развивающийся полиартрит, выраженные конституциональные симптомы (лихорадка, потеря массы тела, быстрая утомляемость, слабость) [22]. Клиническое течение РА у этих больных зависит, в первую очередь, от влияния генетических, иммунологических и гормональных факторов [25].

Старение — физиологический процесс, характеризующийся нарушением эффективности функционирования иммунной системы: снижаются пролиферация Т-клеток и защитный иммунный ответ, тогда как реакция на аутоантигены возрастает, а процесс распознавания собственных и чужеродных антигенов становится менее точным. Выявляется дисбаланс между Т-регуляторными клетками и повышением уровня провоспалительных цитокинов [26]. При исследовании сыворотки крови больных РА с дебютом заболевания в пожилом и молодом возрасте уровни ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα положительно коррелировали со скоростью формирования деструктивных изменений костной ткани независимо от возраста на момент начала РА [27–29]. Высокий уровень ИЛ1 в сыворотке крови был связан с повышением секреции антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), в то время как высокие уровни ФНОα были связаны с конституциональными симптомами у пациентов с поздним началом РА [30]. Повышение уровня АЦЦП является предиктором ускоренного прогрессирования эрозивных изменений и генерализованной потери костной ткани у больных РА [31]. В ряде исследований были отмечены более высокие показатели активности заболевания, включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) в популяции больных РА после 60 лет [32]. Однако в исследовании, проведенном D.-Y. Chen и соавт. [25], не выявлено статистически значимых различий по Das28, числу эрозий в кистях и стопах, уровню СРБ в сыворотке крови в группах больных с ранним и поздним началом РА. В работе других авторов выявлен более высокий уровень ИЛ6 в синовиальной жидкости у пациентов с началом РА в пожилом возрасте по сравнению с больными молодого возраста [33]. Как уже отмечалось выше, ИЛ6 принимает участие в дифференцировке и активации ОК [34, 35]. Увеличение синтеза ИЛ6 сопровождается гиперпродукцией ОК, усилением системной резорбции костной ткани [35] и повышением риска развития ОП [36]. Уровень ИЛ6 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с Т-критерием МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра при РА [37, 38]. Сравнительная уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с началом РА в пожилом и молодом возрасте,

D.-Y. Chen и соавт. [25] обнаружили у пожилых более высокие уровни ИЛ6, но более низкие уровни ФНОα. Следует особо подчеркнуть, что ФНОα активирует остеокластогенез и способствует резорбции хряща и кости. Кроме того, он стимулирует выработку макрофагального колоние-стимулирующего фактора (МКФ) стромальными клетками костного мозга и секрецию RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) лимфоцитами. RANKL является членом надсемейства ФНОα провоспалительных цитокинов, он связывается с трансмембранным рецептором RANK, стимулирует остеокласты и обеспечивает их резорбирующую активность [39]. Низкий уровень ФНОα в сыворотке крови пациентов с поздним началом РА, возможно, следует рассматривать как предиктор более низкой скорости прогрессирования резорбции кости и более доброкачественного течения РА у пожилых людей [25].

Пока точно не установлено, является ли начало болезни в пожилом возрасте предиктором плохого прогноза течения РА, влияет ли позднее начало на выраженность клинических проявлений и скорость рентгенологических изменений. В ряде исследований показано, что при позднем начале РА отмечаются более высокая степень функциональной недостаточности и большая выраженность деструктивных изменений в суставах по сравнению с молодыми пациентами [22, 40]. Эти данные не согласуются с результатами работ, в которых у пациентов с поздним дебютом прогноз оценивался как более благоприятный [41–43]. В работах последних лет отсутствуют сведения о статистически значимых различиях по DAS28, HAQ и степени деструктивных изменений суставов кистей и стоп, которая оценивалась по методу Шарпа, у больных с поздним и ранним началом РА [44]. В проспективном трехлетнем исследовании, наблюдая за пациентами разных возрастных подгрупп и используя этот метод для оценки эрозивных изменений в динамике, T. Krams и соавт. [22] выявили достоверно более высокую скорость рентгенологического прогрессирования в группе пациентов, заболевших в пожилом и среднем возрасте, по сравнению с за-

Влияние возраста на момент установления диагноза РА на основные клинические, рентгенологические показатели и МПК

Характеристика	Возраст на момент начала РА, годы			p
	<30 (n=63)	31–50 (n=78)	>51 (n=23)	
Возраст, годы, М±δ	37,8±12,7	51,9±7,8	62,1±2,6	<0,05
Длительность болезни, годы, М±δ	15,1±12,3	11,0±6,6	7,1±3,1	<0,05
Внесуставные проявления, n (%)	12 (19)	28 (35,9)	8 (34,8)	0,02*
DAS28, М±δ	3,99±1,15	4,45±1,39	4,14±1,31	0,037*
Менопауза, n (%)	19 (30,2)	47 (60,3)	23 (100)	<0,05
Терапия БПВП, n (%)	46 (73,0)	64 (82,1)	17 (73,9)	>0,05
Прием ГК >3 мес в анамнезе, n (%)	19 (30,2)	46 (58,9)	13 (56,5)	0,000* 0,02***
Кумулятивная доза ГК, мг, М±δ	13 260,4± 15 154,5	10 056,1± 12 179,3	10 611,4± 13 857,4	>0,05
Показатель числа эрозий, баллы, М±δ	46,3±59,7	30,8±38,5	19,3±27,4	<0,05***
Деформации позвонков, n (%)	12 (19,0)	15 (19,2)	9 (39,1)	<0,05**
МПК L _{1–IV} , г/см ² , М±δ	0,917±0,153	0,928±0,164	0,897±0,135	>0,05
МПК ШБ, г/см ² , М±δ	0,703±0,126	0,736±0,141	0,714±0,120	>0,05
МПК ДОП г/см ² , М±δ	0,459±0,086	0,468±0,099	0,459±0,083	>0,05
ОП, n (%)	35 (55,6)	40 (54,8)	14 (60,9)	>0,05

Примечание. * — различия между 1-й и 2-й группами; ** — различия между 2-й и 3-й группами; *** — различия между 1-й и 3-й группами.

болевыми в молодом возрасте. Авторы отмечали более высокие уровни острофазовых показателей воспаления у пожилых пациентов в дебюте заболевания и возможность корреляции этих показателей со скоростью прогрессирования деструктивных изменений до начала проведения противовоспалительной терапии [22]. Одно из объяснений ускоренного формирования эрозивных изменений в суставах пациентов с началом РА в пожилом возрасте связано с высокой распространенностью остеоартрита. Ряд авторов считают, что, несмотря на патогномичность возникновения эрозий при РА, они могут чаще встречаться и быстрее прогрессировать у пожилых в связи с более высокой восприимчивостью хряща к синовиальному воспалению [20]. По данным J. Calvo-Alen и соавт. [40], при равной длительности заболевания эрозивные изменения в суставах кистей и стоп имели 71% пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте и 52% заболевших в возрасте до 45 лет. В группе пожилых пациентов были отмечены достоверно более высокие показатели общего счета Шарпа, числа поврежденных суставов и числа суженных суставных щелей, чем у молодых пациентов.

По мнению R.V. Mueller и соавт. [44], скорость рентгенологического прогрессирования в дебюте заболевания, до назначения терапии, у пожилых пациентов выше, чем у пациентов с началом болезни до 60 лет. При этом в отношении клинического прогноза и рентгенологического прогрессирования РА между пациентами, заболевшими в пожилом и молодом возрасте, по итогам 5 лет наблюдения различий не было. Однако L. Inna и соавт. [32] не выявили различий в динамике рентгенологического прогрессирования повреждения суставов у пациентов, заболевших в молодом и пожилом возрасте, за 24 мес наблюдения. Они также отметили, что позднее начало РА значительно чаще ассоциировалось с наличием эрозий и более высоким индексом Ларсена, как на момент установления диагноза, так и через 24 мес.

Согласно опубликованным исследованиям, пожилые пациенты, страдающие РА, несмотря на большую либо эквивалентную активность болезни, по сравнению с заболев-

шими в молодом возрасте, значительно реже получают БПВП, в том числе метотрексат в адекватных дозах. При этом назначение ГК в данной группе пациентов отмечается чаще, что является негативным фактором и оказывает отрицательное влияние на качество костной ткани. Неадекватный терапевтический подход может способствовать быстрому прогрессированию деструктивных изменений суставов и снижению функциональной активности пожилых пациентов. Многофакторный анализ показывает, что возраст на момент начала заболевания является независимым фактором, влияющим на исходы РА [32].

Таким образом, сведения о вкладе возраста на момент начала РА в прогрессирование деструктивных изменений кистей и стоп и скорость генерализованной потери костной ткани осевого и периферического скелета противоречивы. Особый теоретический и практический интерес представляет изучение влияния возраста на момент начала заболевания на исходы РА при длительном наблюдении. Проспективное, длительное наблюдение и изучение клинико-рентгенологических показателей в динамике в группах больных РА, сформированных в зависимости от возраста на момент дебюта болезни, позволит решить целый ряд вопросов, направленных на выявление и предупреждение прогрессирования деструктивных изменений суставов, потерю МПК у больных РА, а также разработать мероприятия по персонализированному выбору лечения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 290 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsionalnoe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 290 p. (In Russ.)].
- Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.; 2009. Chapter 59.
- Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: СТИН; 1997. 429 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. *Problema osteoporoz v revmatologii* [The problem of osteoporosis in rheumatology]. Moscow: STIN; 1997. 429 p. (In Russ.)].
- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;35:309-22. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.309
- Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Избранные лекции по клинической ревматологии. Москва: Медицина; 2001. 272 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Izbrannye lektsii po klinicheskoi revmatologii* [Selected lectures in clinical rheumatology]. Moscow: Meditsina; 2001. 272 p. (In Russ.)].
- Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3104-12. doi: 10.1002/art.22117
- Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1624-31. doi: 10.1002/art.24551
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):126-35. doi: 10.1002/art.23364
- Sinigaglia L, Nervetti M, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2582-9.
- Jensen T, Hansen M, Jensen KE, et al. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):27-33. doi: 10.1080/03009740510017986
- Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, et al. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(12):1561-4. doi: 10.1093/rheumatology/keh385
- Forslind K, Keller C, Svensson B, et al. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2590-6.

13. Rossini MG, Bagnato G, Frediani B, et al. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(6):997-1002. doi: 10.3899/jrheum
14. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС. Взаимосвязь между минеральной плотностью кости и клинико-рентгенологическими изменениями при ревматоидном артрите. Практическая медицина. 2015;(3-2 88):119-22 [Petrova EV, Dydykina IS. Interrelation between the bone mineral density and clinicoradiologic changes in case of rheumatoid arthritis. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2015;(3-2 88):119-22 (In Russ.)].
15. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2014;86(5):10-7 [Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, et al. Association between bone mineral density and erosive and destructive changes in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2014;86(5):10-7 (In Russ.)].
16. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ и др. Изменения в осевом и дистальном отделе скелета у больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста на момент начала болезни. В кн.: VII Научно-образовательная конференция с международным участием. Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. Москва, 16–17 февраля 2018 г.: Сборник тезисов. Воронеж: Научная книга; 2018. С. 75 [Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, et al. Changes in the axial and distal skeleton in patients with rheumatoid arthritis, depending on age at the time of onset of the disease. In: *VII Nauchno-obrazovatel'naya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem. Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii* [VII Scientific and educational conference with international participation. The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics]. Moscow, 16–17 Feb 2018: Collection of Theses. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2018. P. 75 (In Russ.)].
17. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):917-26. doi: 10.1002/art.10897
18. Tan TC, Gao X, Thong BY, et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(6):737-45. doi: 10.1111/1756-185X.12861
19. Balabanova RM, Kaptaeva AK. Clinical features and treatment of rheumatoid arthritis in the elderly. *Consilium Medicum*. 2006;8(12):12-8.
20. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, et al. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(3):228-34. doi: 10.1093/rheumatology/38.3.228
21. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18(9):1285-9.
22. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2016 Oct;83(5):511-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.010
23. Symmonds DPM, Barrett EM, Bankhead CR, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol*. 1994;33:735-9. doi: 10.1093/rheumatology/33.8.735
24. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden — a nationwide populationbased assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res*. 2013;65:870-8. doi: 10.1002/acr.21900
25. Chen D-Y, Hsieh TY, Chen YM, et al. Proinflammatory Cytokine Profiles of Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Younger-Onset Disease. *Gerontology*. 2009;55(3):250-8. doi: 10.1159/000164393
26. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol*. 1980;29:287-330. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60047-4
27. Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43. doi: 10.1093/rheumatology/keh201
28. Zwerina J, Redlich K, Polzer K, et al. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(28):11742-7. doi: 10.1073/pnas.0610812104
29. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev*. 2008;29(4):403-40. doi: 10.1210/er.2007-0038
30. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):120-6. doi: 10.1136/ard.62.2.120
31. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1333-7. doi: 10.1136/ard.2009.121160
32. Innala L, Berglin E, Müller B, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Apr 14;16(2):R94. doi: 10.1186/ar4540
33. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, et al. Synovial fluid levels of proinflammatory interleukins and their inter-relationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis. *Aging (Milano)*. 1996 Aug;8(4):277-81. doi: 10.1007/BF03339579
34. Oelzner P, Franke S, Lehmann G, et al. The balance between soluble receptors regulating IL-6 trans-signaling is predictive for the RANKL/osteoprotegerin ratio in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):199-206. doi: 10.1007/s00296-010-1606-z
35. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, et al. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Feb;15(1):49-60. doi: 10.1016/j.cytogfr.2003.10.005
36. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May;86(5):2032-42. doi: 10.1210/jcem.86.5.7445
37. Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, et al. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. *Rheumatol Int*. 2013 Mar;33(3):697-703. doi: 10.1007/s00296-012-2375-7
38. Chen YM, Chen HH, Huang WN, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated proteinantibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017 Nov 20;12(11):e0188454. doi: 10.1371/journal.pone.0188454
39. Дыдыкина ИС, Дыдыкина ИС, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):669-77 [Dydykina PS, Dydykina IS, Nasonov EL. Impact of biological therapy on bone in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):669-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-669-677
40. Calvo-Alen J, Corrales A, Sanchez-Andrada S. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2005 Sep;24(5):485-9. doi: 10.1007/s10067-004-1067-4
41. Oka M, Kytälä J. Rheumatoid arthritis with the onset in old age. *Acta Rheumatol Scand*. 1957;3:249-58. doi: 10.3109/rhe1.1957.3.issue-1-4.28
42. Ehrlich GE, Katz WA, Cohen SH. Rheumatoid arthritis in the aged. *Geriatrics*. 1970;25:103-13.
43. Corrigan AB, Robinson RG, Terenty TR, et al. Benign rheumatoid arthritis of the aged. *Br Med J*. 1974;1:444-6. doi: 10.1136/bmj.1.5905.444
44. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, et al. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):671-7. doi: 10.1093/rheumatology/keh399