

Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта

Сатыбалдыев А.М.¹, Демидова Н.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Никишина Н.Ю.¹, Герасимова Е.В.¹, Гукасян Д.А.¹, Касумова К.А.¹, Лучихина Е.Л.², Мисиюк А.С.¹, Оскилко Т.Г.¹, Румянцева О.А.¹, Злепко Е.А.¹, Тюрина Л.Н.¹, Федоренко Е.В.¹, Шорникова Н.В.^{1,3}, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³«Центр лечения суставов и сердца», Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1; ³107140, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Joint and Heart Treatment Center, Moscow, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²61/2, Shchepkin St., Build 1, Moscow 129110; ³4, Nizhnaya Krasnoselskaya St., Moscow 107140; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Азамат Махмудович Сатыбалдыев; azamatsat@yandex.ru

Contact: Azamat Satybaldyev; azamatsat@yandex.ru

Поступила 30.09.2019

В статье представлены три когорты пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА), заболевших в возрасте 50 лет и старше, с длительностью заболевания от 1,5 мес до 1 года. Для установления диагноза к каждой из когорт применялись классификационные критерии своего периода: к 1-й — критерии Американской ревматологической ассоциации (ARA) 1958 г., к 2-й — критерии ARA 1987 г., к 3-й — критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Наряду с изменением критериев в этот период совершенствовались методы диагностики. Многие качественные лабораторные показатели сменились их количественным эквивалентом, появились новые маркеры заболевания (в их числе антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), усовершенствовались методы визуализации, менялись лечебные стратегии, появились генно-инженерные биологические препараты целевого назначения, многочисленные аналоги оригинальных препаратов.

Неоднократно в литературе публиковались противоречивые мнения о течении РА в старших возрастных группах. В период применения классификационных критериев 1958 г. преобладало мнение об относительно благоприятном течении. Позднее, при использовании более жесткого подхода к постановке диагноза РА, появлялось все больше специалистов, считавших его тяжелым заболеванием. В настоящем исследовании авторы пытаются ответить на вопрос, изменилось ли течение заболевания в старших возрастных группах в самые ранние сроки от его начала, сравнивая три когорты пациентов. Обсуждаются полученные данные.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; старшие возрастные периоды; классификационные критерии ревматоидного артрита; ревматоидный фактор; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28; функциональный класс; Общероссийский регистр больных ревматоидным артритом (OREL).

Для ссылки: Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриднева ГИ и др. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):140–146.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF THREE COHORTS OF PATIENTS WITH EARLY- AND LATE-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS (AT 50 YEARS OR OLDER). GENERALIZATION OF 40 YEARS' EXPERIENCE

Satybaldyev A.M.¹, Demidova N.V.¹, Gridneva G.I.¹, Nikishina N.Yu.¹, Gerasimova E.V.¹, Gukasian D.A.¹, Kasumova K.A.¹, Luchikhina E.L.², Misiyuk A.S.¹, Oskilko T.G.¹, Rumyantseva O.A.¹, Zlepko E.A.¹, Tyurina L.N.¹, Fedorenko E.V.¹, Shornikova N.V.^{1,3}, Nasonov E.L.^{1,4}

The paper presents three cohorts of patients with early rheumatoid arthritis (RA) who fell ill at 50 years or older and had a disease duration of 1.5 months to 1 year. To establish its diagnosis, the investigators used classification criteria for each cohort of its period: 1) the 1958 American Rheumatism Association (ARA) criteria; 2) the 1987 ARA criteria, and 3) the 2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria. Along with a change in the criteria, diagnostic methods were improved in this period. Many qualitative laboratory parameters were replaced with their quantitative equivalent; new disease markers (including anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) emerged; imaging methods were improved; treatment policies were changed, and targeted biological agents and numerous analogs of the original drugs appeared.

Conflicting opinions about the course of RA in older age groups have repeatedly been published in the literature. In the period when the 1958 classification criteria were applied, the opinion that RA has a relatively favorable course was prevalent. Later on, when a more rigid approach to diagnosing RA was applied, there were more and more specialists who considered it to be a severe disease. In this study, the authors try to answer the question of whether the course of the disease changed in the older age groups at the earliest possible date after its onset, by comparing the three cohorts of patients. The findings are discussed.

Keywords: rheumatoid arthritis; older age periods; classification criteria for rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; DAS28; functional class; OREL All-Russian register of rheumatoid arthritis patients.

For reference: Satybaldyev AM, Demidova NV, Gridneva GI, et al. Clinical characteristics of three cohorts of patients with early- and late-onset rheumatoid arthritis (at 50 years or older). Generalization of 40 years' experience.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):140–146 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-140-146

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое воспалительное заболевание, распространенное во всех этнических популяциях и во всех возрастных группах, которое встре-

чается примерно у 1% взрослого населения. С возрастом его распространенность увеличивается и достигает в гериатрической популяции приблизительно 2% [1]. РА представляет

собой прогрессирующее деструктивное заболевание суставов, приводящее к снижению физической функции, ухудшению качества жизни, повышенному риску сопутствующей патологии и, при отсутствии лечения, преждевременной смерти [2–6]. Ранний РА (pRA) ограничен критическим для диагностики и лечения периодом, в пределах которого можно изменить естественное течение заболевания. Раннее и эффективное лечение повышает вероятность ремиссии [7]. Наличие различных аутоантител, особенно антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ассоциируется с неблагоприятным прогнозом течения заболевания [8]. Возраст в начале заболевания является предиктором активности РА, его тяжести, сопутствующей патологии и эффективности фармакологического лечения [9–12]. Несколько десятилетий назад, когда диагноз РА устанавливался на основании классификационных критериев Американской ревматологической ассоциации (ARA; ныне — Американская коллегия ревматологов, ACR) 1958 г., врачи, курирующие больных амбулаторно, а также врачи, проводящие эпидемиологические исследования, при дебюте в пожилом возрасте расценивали течение болезни как относительно благоприятное, врачи стационаров же, напротив, вели больных с тяжелым течением РА и имели противоположную точку зрения, но все-таки в тот период превалировало мнение о более мягком и благоприятном течении заболевания, начавшегося в пожилом возрасте [13–16].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение клинической характеристики раннего РА с поздним началом в различные временные периоды, когда для установления диагноза РА требовалось применение разных классификационных критериев: для 1-й группы — критериев ARA 1958 г. [17], для 2-й группы — критериев ARA 1987 г. [18], для 3-й группы — критериев ARA 1987 г. и ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [19]. После введения в клиническую практику классификационных критериев ARA 1987 г. (в отличие от критериев 1958 г., артралгии перестали считаться одним из критериев) все чаще в литературе стали появляться сообщения о более тяжелом течении РА с поздним началом, хотя у эпидемиологов все еще бытовало мнение о более благоприятном течении этого варианта РА [20]. По-видимому, целый ряд пациентов, ранее наблюдавшихся с диагнозом РА, получили альтернативный диагноз (например, ревматическая полимиалгия, генерализованный остеоартрит и др.). Результаты исследований, проведенных в конце 70-х — в 80-е годы XX в., в особенности после принятия классификационных критериев РА ARA 1987 г. [18] и ACR/EULAR 2010 г., в которых учитывались значения DAS28, HAQ и рентгенологической стадии, не показывали, что прогноз для пациентов с поздним началом существенно отличается от прогноза для пациентов с началом в молодом возрасте. Некоторые исследователи описывали худший прогноз у пациентов с поздним началом [9, 20–22], при этом лишь в немногих из этих публикаций рассматривались пациенты с ранним и очень ранним РА [23]. С введением новых классификационных критериев РА 2010 г. появилась возможность более раннего подтверждения диагноза РА и, соответственно, назначения раннего патогенетического лечения. Появились понятия «терапевтического окна» и новая стратегия лечения до достижения цели — «*Treat to target*», что могло существенно повлиять на течение и прогноз РА для больных раз-

ных возрастных периодов. Доказана взаимосвязь между дисбалансом гормонального фона, связанного с возрастом и дебютом РА, подтверждено влияние эстрогенов, прогестерона и андрогенов на его развитие [24]. Уже в 50-летнем возрасте протекают естественные возрастные пременопаузальные и климактерические инволютивные процессы, которые сопровождаются гормональным дисбалансом и дисрегуляцией воспалительного процесса. Кроме того, учитывая собственный опыт наблюдения больных РА [25], показывающий одинаковые тенденции течения заболевания в возрасте 50–64 лет и 65 лет и старше, авторы исследовали больных 50 лет и старше.

Материал и методы

В исследовании представлены наблюдаемые авторами когорты больных ранним РА (с длительностью заболевания от 1,5 до 12 мес) с поздним началом (50 лет и старше) в различные периоды становления взглядов ревматологов на диагностику РА — в период активного применения: 1) классификационных критериев ARA 1958 г. [17]; 2) классификационных критериев ARA 1987 г. [18], 3) классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. [19]. В исследование включались больные, соответствующие классификационным критериям диагноза РА изучаемого периода, с длительностью заболевания от 1,5 до 12 мес от первых клинических проявлений, не получавшие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и системную терапию глюкокортикоидами (ГК). При обследовании больных использовались общепринятые в ревматологии клинические и лабораторные методы исследования, которые позволяли установить диагноз РА согласно указанным выше критериям соответствующего периода.

Такие показатели, как ревматоидный фактор (РФ), уровень С-реактивного белка (СРБ), а также оценка активности заболевания при исследовании больных 1-й когорты отличались от применяемых при исследовании 2-й и 3-й когорт. Так, в 1-й когорте РФ исследовался с помощью латекс-теста, его результаты представлялись в качестве титра: в знаменателе указывалось последнее разведение сыворотки, при котором еще выявлялась агглютинация частиц латекса, сенсibilизированных γ -глобулином; во 2-й и 3-й когортах результаты определения РФ представляли собой его концентрацию в сыворотке крови. В 1-й когорте СРБ исследовался в капиллярах и результат представлялся в количестве плюсов (+), каждый плюс соответствовал 1 мм осадка, во 2-й и 3-й группах СРБ представлялся в виде его концентрации. Для определения активности заболевания использовались критерии М.Г. Астапенко — В. Отто и соавт. (1975), представлявшие собой суммарное значение оценки по 4-балльной шкале (0–3) трех клинических (утренняя скованность, гипертермия кожи в области пораженных суставов, экссудативные явления) и трех лабораторных признаков (СОЭ, СРБ и α 2-глобулины). Во 2-й и 3-й когортах больных воспалительная активность оценивалась по комплексному клинико-лабораторному показателю DAS28-СОЭ. При этом СРБ определялся высокочувствительным количественным методом.

Оценка рентгенологической стадии проводилась по Штейнброкеру с использованием стандартной рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп. Функциональную недостаточность оценивали согласно критериям А.И. Нестерова в соответствии со следующими тремя степенями нарушения функции суставного аппарата: 0-я

степень — полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность (соответствует I функциональному классу — I ФК); 1-я степень — небольшое нарушение функции суставов, при котором сохраняется профессиональная трудоспособность (соответствует II ФК); 2-я степень — утрачена профессиональная трудоспособность, но больной в состоянии сам себя обслужить (соответствует III ФК); 3-я степень — утрачена способность к самообслуживанию (соответствует IV ФК). Во 2-й и 3-й когортах функциональный статус оценивался по Стэнфордскому опроснику HAQ (Health Assessment Quality). В 1-й группе использовался опросник, принятый в ревматологическом госпитале г. Хейнола (Финляндия) и используемый в Институте ревматизма АМН СССР, согласно межправительственному соглашению, с 1977 г., который отличается от опросника HAQ, в связи с чем эти данные в настоящей статье не приводятся. В 3-й когорте больных воспалительная активность, рентгенологическая стадия, ФК оценивались в соответствии с рабочей классификацией РА, принятой на заседании пленума Ассоциации ревматологов России 30.09.2007 г. Воспалительная активность оценивалась по комплексному клиничко-лабораторному показателю DAS28-COЭ. СРБ определялся высокочувствительным количественным методом.

При обследовании 3-й когорты больных использовались как классификационные критерии ACR 1987 г., так и новые критерии ACR/EULAR 2010 г. Для визуализации эрозивных изменений в суставах использовались ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография кистей и дистальных отделов стоп. Больные 1-й и 2-й когорты исследовались автором проспективно, больные 3-й когорты — ретроспективно по данным Общероссийского регистра больных РА (ОРЕЛ).

Результаты

В исследование был включен 61 больной, наблюдавшийся в 1978–1982 гг. (1-я когорта), 33 пациента, обследованных в 2005–2008 гг. (2-я когорта), и 151 больной, внесенный в Общероссийский регистр больных РА (ОРЕЛ) в 2014–2018 гг. (3-я когорта). В 1-й когорте было 14 мужчин и 47 женщин, средний возраст начала заболевания — 60 ± 7 лет; во 2-й когорте — 11 мужчин и 22 женщины, средний

возраст начала заболевания — 67 ± 8 лет; в 3-й когорте — 41 мужчина и 110 женщин, средний возраст начала болезни — 60 ± 7 лет.

Распределение больных 1, 2 и 3-й когорты по длительности заболевания на момент включения в исследование представлено в табл. 1.

Таблица иллюстрирует более высокую долю больных 3-й когорты, включенных в исследование в самые ранние сроки (до 3 мес от начала РА), что обусловлено возможностями новых классификационных критериев РА 2010 г. Для больных 1-й когорты, у которых для установления диагноза применялись классификационные критерии АРА 1958 г., характерным было более позднее включение в исследование. Больные 2-й когорты занимают промежуточное положение.

Распределение по полу и возрастным периодам больных трех когорт представлено в табл. 2.

Данные табл. 2 иллюстрируют преобладание женщин во всех когортах и во всех возрастных периодах. При этом в возрасте 50–64 года соотношение мужчин и женщин колеблется от 1:3,5 до 1:6, а в 65 лет и старше — от 1:1,1 до 1:1,8, т. е. различие по числу мужчин и женщин существенно уменьшается.

Доля мужчин в общем числе больных в группах колеблется от 23 до 33% (табл. 3). В 1-й когорте все больные предъявляли жалобы на боль и припухание суставов, ограничение их подвижности и утреннюю скованность, в то время как во 2-й когорте утренняя скованность, а в 3-й — утренняя скованность и ограничение подвижности суставов в качестве одной из основных жалоб были отмечены не у всех, хотя и у абсолютного большинства, больных.

Во всех когортах суставной синдром характеризуется полиартритом с преимущественным поражением мелких суставов кистей, лучезапястных, коленных и плечевых, реже — локтевых и голеностопных суставов. Более редкое вовлечение голеностопных суставов во 2-й и, в большей степени, в 3-й когорте, возможно, связано с большей актуальностью 28 суставов для определения воспалительной активности, в число которых они не включены. Более редкое вовлечение отдельных суставов в 3-й когорте по сравнению с 1-й и 2-й можно объяснить большим процентом больных наблюдаемых когорт в самые ранние сроки от начала заболевания, поскольку появилась возможность очень ранней диагностики РА. К этому периоду клиническая картина могла еще не развернуться полностью, как это имело место в более поздние сроки у больных 1-й и 2-й когорты. Более частое выявление РУ в 1-й и 2-й когортах, вероятно, обусловлено как объективными факторами, так и субъективными причинами. Во-первых, в классификационных критериях 2010 г. отсутствуют внесуставные проявления в качестве критерия; во-вторых, внесуставные проявления не учитываются при определении воспалительной активности заболевания. В-третьих, первые две причины не нацеливают исследователя на более тщательный поиск внесуставных проявлений. Несмотря на то что степень активности в 1, 2 и 3-й когортах исследовалась различными методами (М.Г. Астапенко — В. Отто и соавт., а также DAS28), табл. 3 и 4 иллюстрируют приоритет высокой и умеренной воспалительной активности во всех трех когортах.

Таблица 1 Распределение больных по длительности заболевания РА, п (%)

Когорты	До 3 мес	4–6 мес	7–12 мес
1-я (n=61)	11 (18)	15 (25)	35 (57)
2-я (n=33)	9 (27)	14 (42)	10 (30)
3-я (n=151)	73 (48)	45 (30)	33 (22)

Таблица 2 Распределение больных по полу и возрасту, п

Возраст, годы	1-я когорта			2-я когорта			3-я когорта		
	м	ж	м:ж	м	ж	м:ж	м	ж	м:ж
50–64	7	37	1:5	2	12	1:6	23	80	1:3,5
≥65	8	10	1:1,2	9	10	1:1,1	17	31	1:1,8
Всего ...	15	47	1:3,1	11	22	1:2	40	111	1:2,8

Примечание. м — мужчины, ж — женщины.

Табл. 5 иллюстрирует, что практически у всех больных в трех когортах (за исключением одного больного в 1-й и одного больного во 2-й когорте) имеется ограничение функциональной способности, при этом умеренное (нарушение профессиональной деятельности) и выраженное (нарушение способности к самообслуживанию) отмечается у 67% больных 1-й когорты, у 48% больных 2-й когорты и у 85% больных 3-й когорты.

Обращает на себя внимание более низкая частота рентгенологически выявляемых эрозивных изменений в суставах больных 3-й когорты (табл. 6), что в какой-то степени может быть обусловлено более высокой частотой очень ранних клинических стадий.

Из табл. 6 видно, что с нарастанием продолжительности заболевания возрастает удельный вес больных с эрозивными изменениями в суставах. В то же время данные таблицы иллюстрируют высокую частоту деструктивных изменений в суставах, выявленных уже в самые ранние сроки от начала заболевания.

Прослеживается определенная зависимость между частотой выявления РФ во всех трех когортах и АЦЦП в 3-й когорте и наличием деструктивных изменений суставов (табл. 7).

В табл. 7 демонстрируется нарастание выраженности деструкции по мере увеличения частоты выявления РФ у больных всех трех когорт, а у больных 3-й когорты — при нарастании частоты выявления РФ и АЦЦП.

Изучение вклада РФ и АЦЦП в 3-й когорте больных представлено в табл. 8.

Табл. 8 иллюстрирует более выраженную деструкцию суставов при наличии одного или обоих маркеров (РФ, АЦЦП), что подтверждает прогностическое значение обоих показателей.

Таблица 3 Общая клиническая характеристика трех когорт больных

Показатель	1-я когорта	2-я когорта	3-я когорта
Число больных:			
всего	61 (100)	33 (100)	151 (100)
мужчины	14 (23)	11 (33,3)	41 (27)
женщины	47 (77)	22 (66,7)	110 (73)
Жалобы:			
боль в суставах	61 (100)	33 (100)	151 (100)
припухлость	61 (100)	33 (100)	146 (97)
ограничение	61 (100)	33 (100)	139 (92)
утренняя скованность	61 (100)	30 (90,9)	124 (82)
Пораженные суставы:			
пальцев рук	60 (98,4)	31 (94)	115 (76)
лучезапястные	59 (97)	25 (76)	98 (65)
коленные	52 (85)	23 (70)	80 (53)
плечевые	51 (84)	22 (67)	67 (44)
голеностопные	42 (69)	15 (46)	42 (28)
локтевые	32 (53)	8 (24)	50 (33)
РУ	11 (18)	5 (24)	15 (10)
Степень активности:			
минимальная	2 (4)	0	0
умеренная	16 (26)	7 (21)	52 (34)
высокая	43 (70)	26 (79)	99 (66)
ФН (ФК):			
0 (I)	1 (1,6)	1 (3)	0
1 (II)	19 (31,2)	16 (49)	22 (15)
2 (III)	31 (50,8)	14 (42)	103 (68)
3 (IV)	10 (16,4)	2 (6)	26 (17)
РФ+, %	72	88	77

Примечание. Данные представлены в виде п (%), если не указано иное. РУ – ревматоидные узелки, ФН – функциональная недостаточность.

Таблица 4 Распределение больных трех когорт по воспалительной активности, п (%)

Когорта	Воспалительная активность			
	ремиссия	минимальная	умеренная	высокая
1-я (n=61)	0	2 (4)	16 (26)	43 (70)
2-я (n=33)	0	0	7 (21)	26 (79)
3-я (n=151)	0	0	52 (34)	99 (66)

Таблица 5 Распределение больных по ФН и ФК, п (%)

Когорта	ФН			
	0	1	2	3
1-я (n=61)	1 (2)	19 (31)	31 (51)	10 (16)
2-я (n=33)	1 (3)	16 (49)	14 (42)	2 (6)
	ФК			
	I	II	III	IV
3-я (n=151)	0	22 (15)	103 (68)	26 (17)

Таблица 6 Продолжительность РА в когортах больных с разными стадиями болезни

Рентгенологическая стадия РА	1-я когорта				2-я когорта				3-я когорта				Всего, п (%)
	<3 мес	4-6 мес	7-12 мес	всего, п (%)	<3 мес	4-6 мес	7-12 мес	всего, п (%)	<3 мес	4-6 мес	7-12 мес	всего, п (%)	
I-IIa	6 (55)*	3 (20)*	5 (14)*	14 (23)*	6 (67)*	6 (43)*	2 (20)*	14 (42)*	40 (55)*	23 (51)*	10 (30)*	73 (48)*	121 (49)
IIb, III, IV	5 (45)*	12 (80)*	30 (86)*	47 (77)*	3 (33)*	8 (57)*	8 (80)*	19 (58)*	33 (45)*	22 (49)*	23 (70)*	78 (52)*	144 (51)
Всего ...	11 (100)*	15 (100)*	35 (100)*	61 (100)*	9 (100)*	14 (100)*	10 (100)*	33 (100)*	73 (100)*	45 (100)*	33 (100)*	151 (100)*	245 (100)

Примечание. *В скобках – процент больных по отношению к итоговым цифрам в каждом столбце; *в скобках – процент больных по горизонтальной строке в каждой из когорт по отношению к итоговым цифрам данной строки.

Во 2-й и 3-й когортах при изучении функционального статуса у больных с высокой воспалительной активностью (табл. 9) индекс НАQ в обеих когортах был значительно выше, чем при умеренной.

Эти данные подтверждаются при сравнении ФК у больных всех трех когорт с разной степенью активности (табл. 10).

Табл. 10 иллюстрирует, что во всех трех когортах при высокой воспалительной активности отмечаются более выраженные ФН, чем при умеренной.

Таблица 7 Частота РФ и АЦЦП при разных рентгенологических стадиях, %

Когорта	Иммунологические показатели	Выраженность рентгенологических изменений		
		неэрозивный РА I и IIa стадии	эрозивный РА	
			всего эрозивный РА: IIb, III и IV стадии	в том числе III и IV стадии
1-я (n=61)	Частота РФ(+)	33 ^s	83 ^s	91,6 ^s
2-я (n=33)	Частота РФ(+)	71	95	100
3-я (n=151)	Частота РФ(+)	67	75	100
	Частота АЦЦП(+)	78	90	100

Примечание. ^s – p<0,05.

Таблица 8 Связь иммунологических нарушений и рентгенологических изменений у больных 3-й когорты

Рентгенологическая стадия	Частота выявления РФ и АЦЦП, %			
	РФ(+) и АЦЦП(+)	РФ(+) и АЦЦП(-)	РФ(-) и АЦЦП(+)	РФ(-) и АЦЦП(-)
Неэрозивный РА: I и IIa стадии	30	20	22	58
Эрозивный РА: IIb, III и IV стадии	70	80	78	42

Таблица 9 Значения индекса НАQ, соответствующие умеренной и высокой воспалительной активности, во 2-й и 3-й когортах больных РА

Воспалительная активность	n	M±SD [25-й; 75-й перцентили]	p	Медиана	Минимум – максимум
Больные 2-й когорты:					
ремиссия	–	–	–	–	–
минимальная	–	–	–	–	–
умеренная	19	0,67±0,83 ^s [0,125; 1,625]	<0,05 ^s	0,25	0–2
высокая	5	1,6±0,76 ^s [1,13; 2,25]		1,5	0,625–3,125
Больные 3-й когорты:					
ремиссия	–	–	–	–	–
минимальная	–	–	–	–	–
умеренная	54	1,06±0,53 ^s [0,75; 1,375]	<0,05 ^s	1,0	0–2
высокая	76	1,55±0,77 ^s [1,0; 2,125]		1,5	0–3

Примечание. ^s – различия статистически значимы.

Таблица 10 Распределение больных 1, 2 и 3-й когорт по степени воспалительной активности и ФК

Активность	ФК														
	1-я когорта					2-я когорта					3-я когорта				
	I	II	III	IV	всего	I	II	III	IV	всего	I	II	III	IV	всего
0															
1	1	1 (5)*			2 (3) [†]										
2		12 (63)*	4 (13)*		16 (26) [†]	1	2 (13)*	4 (29)*		7 (21)	6 (27)*	40 (39)*	6 (23)*		52 (34) [†]
3		6 (32)*	27 (87)*	10 (100)*	43 (71) [†]		14 (87)*	10 (71)*	2	26 (79) [†]	16 (73)*	63 (61)*	20 (77)*		99 (66) [†]
Всего ...	1	19	31	10	61	1	16	14	2	33	0	22	103	26	151

Примечание. *В скобках – процент по столбцу внутри каждой когорты; [†]в скобках – процент по столбцу «Всего» в каждой когорте.

Обсуждение

Представленная характеристика трех когорт больных очень ранним и ранним РА, заболевших в возрасте 50 лет и старше, охватывает 40-летний период (с 1978 по 2018 г.). На протяжении этого времени дважды менялись классификационные критерии РА, совершенствовались методы лабораторной диагностики, появились новые лабораторные маркеры РА (в числе которых внедренный в практическое здравоохранение маркер – АЦЦП), совершенствовались методы визуализации сус-

тавов (появились цифровая рентгенография, УЗИ, мультиспиральная компьютерная томография, МРТ), изменялись стратегии диагностики и лечения. Чтобы понять, изменились ли РА и его течение в старшей возрастной группе, необходимо было провести настоящее исследование, охватывающее самый ранний период (включая «терапевтическое окно») от первых клинических симптомов до того момента, как больной впервые встречается с ревматологом и впервые начинает патогенетически обоснованную терапию (включая БПВП, ГК или генно-инженерные биологические препараты). Естественно, что у большинства больных в возрасте 50 лет и старше имеются сопутствующие неревматические заболевания, а в ряде случаев – мултиморбидность (эти вопросы не рассматриваются в настоящей статье, так как более целесообразно их рассмотрение в статьях, посвященных вопросам терапии).

Согласно полученным данным, исследуемые группы больных РА характеризуются преимущественно высокой, реже – умеренной воспалительной активностью, утренней скованностью (которая появляется не сразу, а через 1–2 мес от начала болезни), полиартритом, функциональной недостаточностью практически у всех больных, потерей трудоспособности у большинства больных (и даже способности к самообслуживанию у 17%), нали-

чением РФ и АЦЦП. В 1-й и 2-й когортах РУ выявлялись чаще, чем в 3-й. Возможно, в какой-то степени это обусловлено отсутствием системных проявлений в классификационных критериях ACR/EULAR 2010 г., а также более значительным удельным весом больных с продолжительностью заболевания менее 3 мес, когда внесуставные проявления могли у части больных еще не развиться. Эти данные согласуются с исследованием М.В. Arnold и соавт. [26], которые провели анализ канадской группы раннего артрита (CATCH), набранной в 17 округах Канады, включающей 1809 больных с продолжительностью синовита от 6 нед до 12 мес, оцененных по критериям ACR/EULAR 2010 г.; 468 из них были в возрасте 64 лет и старше. В этой группе исходно отмечались большее число болезненных и припухших суставов, более высокие значения СОЭ и СРБ, DAS28 и HAQ, более частое выявление эрозивных изменений в суставах на момент включения, а также более низкий процент женщин. Эти данные соответствуют полученным нами результатам.

В нашем исследовании отчетливо прослеживается связь наличия РФ, а в 3-й когорте — РФ и АЦЦП, с развитием деструктивных изменений в суставах, которые у серопозитивных по РФ и АЦЦП больных были выражены в большей степени, чем у серонегативных; эти результаты соответствуют данным М. Vukari и соавт. [10].

У многих наших больных эрозивные изменения выявлялись уже в ранние сроки от начала (еще до 2–3 мес), что согласуется с данными других авторов, ставит под сомнение заявленные временные границы «терапевтического окна» и диктует необходимость проведения специальных исследований. Эти данные позволяют предположить, что эрозивные изменения в суставах могут формироваться еще до первых клинических проявлений.

Заключение

Таким образом, РА, который возникает в возрасте 50 лет и старше, в самые ранние сроки от первых клинических проявлений характеризуется следующими особенностями.

У большинства больных имеет место преимущественно острое начало в виде полиартрита, со склонностью к генерализации суставного синдрома, с последующим присоединением утренней скованности, болезнь протекает с высокой (реже — умеренной) воспалительной активностью и функциональными нарушениями, сопровождается развитием деструктивных изменений в суставах уже в самый ранний период заболевания, частым выявлением РФ и АЦЦП.

Развитие деструктивных изменений ассоциируется с наличием РФ или АЦЦП либо с наличием обоих показателей.

За последние 40 лет течение РА в очень ранний и ранний период заболевания существенно не изменилось.

Частое выявление эрозивных изменений уже в самый ранний период (до 2–3 мес) на протяжении 40 лет у большого числа больных требует проведения специальных исследований по более детальному изучению временных характеристик «терапевтического окна».

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 / REFERENCES

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984;27:864–72. doi: 10.1002/art.1780270805
- Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:699–707. doi: 10.7326/0003-4819-124-8-199604150-00001
- Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:S35–S61.
- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number anti-TNF agents failed are associated with response to Rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009;48(5):1557–9. doi: 10.1093/rheumatology/kep314
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
- Haraoui B, Pope J. Treatment of early rheumatoid arthritis: concepts in management. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:371–88. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.10.004
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146:797–808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
- Calvo-Alen J, Corrales A, Sanchez-Andrada S, et al. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2005;24:485–9. doi: 10.1007/s10067-004-1067-4.13
- Bukhari M, Lunt M, Barton A, et al. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:389–93. doi: 10.1136/ard.2006.055657
- Radovits BJ, Fransen J, Eijssbouts A, et al. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:906–10. doi: 10.1093/rheumatology/kep12
- 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;16:R94. doi: 10.1186/ar4540
- 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
- Adler E. Rheumatoid arthritis in old age. *Isr J Med Sci*. 1966;2:607–13.
- Ehrlich GE, Katz WA, Cohen SH. Rheumatoid arthritis in the aged. *Geriatrics*. 1970;25:103–13.
- 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
- MacGregor AJ. Classification criteria for rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995 May;9(2):287–304. doi: 10.1016/S0950-3579(05)80191-8

18. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
20. Ferraccioli GF, Cavalieri F, Mercadanti M, et al Clinical features, scintiscan characteristics and X-ray progression of late onset rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1984;2:157-61.
21. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:228-34. doi: 10.1093/rheumatology/38.3.228
22. 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 followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18:1285-9.
23. Сатыбалдыев АМ. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. *Вопросы ревматизма.* 1980;20(3):22-5. [Satybalдыев АМ. Clinico-immunologic characteristics of rheumatoid arthritis developed in old age. *Voprosy Revmatizma.* 1980;20(3):22-5 (In Russ.)].
24. Alpizar-Rodriguez D, Pluchino N, Canny G, et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Aug;56(8):1254-63. doi: 10.1093/rheumatology/kew318
25. Сатыбалдыев АМ. Ревматоидный артрит у пожилых. *Consilium Medicum.* 2007;12:85-92. [Satybaldiyev АМ. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Consilium Medicum.* 2007;12:85-92 (In Russ.)].
26. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, et al; on behalf of CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology.* 2014 Jun;53(6):1075-86. doi: 10.1093/rheumatology/ket 449

Сатыбалдыев А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>

Демидова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

Гукасян Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-6175-2674>

Касумова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-6852-6741>

Лучихина Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-6519-1106>

Мисиюк А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5272-4735>

Оскилко Т.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0789-3609>

Румянцева О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7569-4110>

Злепко Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Тюрина Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7816-8722>

Федоренко Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2115-9611>

Шорникова Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-4700-903X>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>