

Сравнительная характеристика нелеченного раннего ревматоидного артрита у больных с ранним и поздним началом, по данным Общероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ»

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» 300012, Российская Федерация, Тула, пр. Ленина, 92
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
⁴ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

А.М. Сатыбалдыев¹, Н.В. Демидова¹, Г.И. Гриднева¹, Н.Ю. Никишина¹, Е.В. Герасимова¹, К.А. Касумова¹, А.С. Мисюк¹, О.А. Румянцева¹, Е.А. Стребкова¹, В.Н. Сороцкая², Н.В. Чичасова^{1,3}, Е.Л. Насонов^{1,4}

Вопрос об особенностях течения ревматоидного артрита (РА) в разные возрастные периоды ставился в литературе неоднократно, и ответ на него зависел от периода развития ревматологии и не был однозначным. Также (хотя и реже) изучались возрастные особенности начальных этапов развития заболевания. В то же время вопросы возрастных особенностей еще не леченного раннего РА в изучаемой авторами литературе ранее представлены не были. В статье приводится краткий обзор проблемы и обсуждаются собственные данные.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение раннего ревматоидного артрита с ранним (18–49 лет) и поздним (50 лет и старше) началом заболевания у пациентов, не получавших базисных противовоспалительных препаратов.

Материал и методы. Анализировались данные обследования 292 больных РА с длительностью заболевания от 1 до 12 месяцев, включенных в Общероссийский регистр больных артритом «ОРЕЛ» в период с 01 января 2012 г. по 31 декабря 2018 г. Все больные не получали ранее базисные противовоспалительные препараты (синтетические и генно-инженерные биологические) и системную терапию глюкокортикоидами.

У 141 пациента заболевание началось в более молодом возрасте (18–49 лет) — 1-я группа, у 151 пациента — в более старшем (50 лет и старше) — 2-я группа. Активность заболевания оценивалась по индексу DAS-28, рентгенологическая стадия — по модифицированной классификации Штейнброекера, функциональные нарушения — в соответствии с функциональным классом, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и другие лабораторные показатели — в соответствии с требованиями действующей отечественной классификации РА.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что для заболевания, начавшегося в старшем возрасте, характерны более выраженные воспалительные и деструктивные изменения суставов, а также функциональные нарушения, чем для РА, начавшегося в молодом возрасте.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, нелеченный ревматоидный артрит, эрозивный артрит

Для цитирования: Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриднева ГИ, Никишина НЮ, Герасимова ЕВ, Касумова КА, Мисюк АС, Румянцева ОА, Стребкова ЕА, Сороцкая ВН, Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Сравнительная характеристика нелеченного раннего ревматоидного артрита у больных с ранним и поздним началом, по данным Общероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ». *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):45–51.

COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF UNTREATED EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS WITH EARLY AND LATE ONSET ACCORDING TO THE ALL-RUSSIAN REGISTER OF PATIENTS WITH ARTHRITIS “OREL”

Azamat M. Satybalдыеv¹, Natalia V. Demidova¹, Galina I. Gridneva¹, Nina Yu. Nikishina¹, Elena V. Gerasimova¹, Kamalya A. Kasumova¹, Anna S. Misiyuk¹, Oxana A. Rumyantseva¹, Ekaterina A. Strebkova¹, Valentina N. Sorotskaya², Natalia V. Chichasova^{1,3}, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

The question about the peculiarities of the course of rheumatoid arthritis in different age periods was raised in the literature repeatedly and the answer depended on the period of development of rheumatology and was not unambiguous. The course of age-specific features of the initial stages of disease development has also been studied (although less frequently). At the same time, the issues of age-related features of as yet untreated early rheumatoid arthritis have not been previously presented in the literature studied by the authors. This article gives a brief overview of the problem and discusses the findings.

The aim of the present study was the comparative study of the characteristics of untreated early rheumatoid arthritis with early (18–49 years) and late (50 years and older) onset.

The material was represented by 292 patients with rheumatoid arthritis with disease duration from 1 to 12 months from the disease onset, entered into the All-Russian Register of Patients with Inflammatory Arthritis “OREL” in the period from January 01, 2012 to December 31, 2018 with the results of examination at the time of the first examination. All patients were naïve to treatment with basal (synthetic, biological or other targeted) drugs and systemic glucocorticoid therapy. In 141 patients, the disease started at a younger age, group 1 (18–49 years), and in 151, at an older age (50 years or older), group 2.

Methods. Disease activity (according to DAS-28 index), radiological stage — (according to Steinbrocker, modified), functional disorders — according to functional class, immunological characteristic and additional immunological characteristic (rheumatoid factor, cyclic citrullinated peptide antibodies) and other parameters were estimated in accordance to requirements of current national rheumatoid arthritis classification.

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Tula State University 300012, Russian Federation, Tula, Lenina avenue, 92
³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University of the Ministry
of Health Care of Russian
Federation (Sechenov
University)
119991, Russian
Federation, Moscow,
Trubetskaya str., 8,
building 2

Контакты: Сатыбалдыев
Азамат Махмудович,
azamatsat@yandex.ru
Contacts: Azamat
Satybaldyev, **azamatsat@**
yandex.ru

Поступила 20.09.2020
Принята 21.12.2021

The results of the study indicate that the disease in older age is characterized by more pronounced inflammatory, destructive changes in relation to the joint apparatus and functional disorders than the onset of rheumatoid arthritis at a young age.

Key words: early rheumatoid arthritis, untreated rheumatoid arthritis, erosive arthritis, register “OREL”

For citation: Satybaldyev AM, Demidova NV, Gridneva GI, Nikishina NYu, Gerasimova EV, Kasumova KA, Misiyuk AS, Romyantseva OA, Strebkova EA, Sorotskaya VN, Chichasova NV, Nasonov EL. Comparative clinical characteristics of untreated early rheumatoid arthritis in patients with early and late onset according to the All-Russian Register of Patients with Arthritis “OREL”. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):45–51 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-45-51

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание, распространенное во всех этнических популяциях и во всех возрастных периодах, поражающее в среднем около 1% взрослого населения. В гериатрической популяции распространенность РА составляет приблизительно 2% [1]. Для него характерны прогрессирующее деструктивное повреждение суставов, развитие функциональной недостаточности, ухудшение качества жизни и повышенный риск сопутствующей патологии, что при отсутствии лечения может привести к преждевременной смерти [2–6].

При раннем РА (pРА) существует только небольшой критический для диагностики и лечения промежуток времени, когда имеется возможность изменить естественное течение заболевания, – так называемое «окно возможностей». Именно при раннем и интенсивном лечении повышается вероятность ремиссии [7]. Наряду с наличием различных аутоантител, в частности антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ), неблагоприятный прогноз течения РА [8] ассоциируется с возрастом, в котором заболевание началось. С поздним началом РА ассоциируется более высокий риск развития его агрессивных форм, а также внесуставных проявлений, включая интерстициальную болезнь легких [9, 10]. Проведенное в Испании исследование генетической предрасположенности показало, что она различается при раннем и позднем дебюте РА. Если для РА с ранним дебютом, эрозиями и внесуставными изменениями характерна связь с DRB1/04 [11], то для позднего дебюта РА – ассоциация с HLA DRB1/01 [12], а у пациентов с поздним дебютом серонегативного РА и с ревматической полимиалгией была повышена частота DRB1–13/14 [13].

Особенности патогенеза позднего дебюта РА могут быть обусловлены естественным старением иммунной и гормональной систем организма в гериатрической популяции. При старении (физиологическом процессе) происходит снижение пролиферации Т-клеток, синтеза антител после вакцинации и повышение уровня провоспалительных цитокинов [14]. Старение иммунной системы сопровождается изменением фенотипа Т-клеток, снижением

специфического иммунного ответа, развитием дефектов апоптоза, цитокинового дисбаланса и недостаточности презентации антигена.

С возрастом происходит снижение защитного иммунного ответа при усилении реагирования на аутоантигены [15]. К этому добавляются нарушения аутоolerантности. В связи со старением тимуса изменяются состав Т-клеток, синтез цитокинов, а также ответ на вакцинацию [15]. Повышенная секреция интерлейкина (ИЛ) у больных РА с поздним дебютом может быть связана с синтезом дегидроэпиандростерона и андростендиона, острое начало и усиление острой фазы ответа может быть обусловлено повышенным уровнем ИЛ-6 [16]. L. Punzi и соавт. [17] при РА с поздним дебютом обнаружили более высокий уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости, чем у пациентов с дебютом РА в молодом возрасте, при этом никаких различий по концентрации ИЛ-1 и ИЛ-8 выявлено не было.

Тяжесть характерной для пожилого возраста сопутствующей патологии, а также наличие осложнений влияют на эффективность фармакологического лечения [18–22]. В рандомизированные контролируемые исследования и проспективные когорты в основном включаются пациенты с одним заболеванием, не имеющие тяжелой коморбидной патологии [23]. Разработка новых методов лечения, новой целевой стратегии позволяет уменьшить летальность и улучшить функциональный статус больных [24]. Стратегия предусматривает одинаковые подходы к ранней активной терапии пациентов с дебютом РА как в молодом возрасте, так и в старших возрастных группах. В то же время особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов в старшем взрослом, пожилом и старом возрастном периодах наряду с усугублением коморбидности и необходимостью приема большого количества медикаментов отличают таких больных от пациентов более молодого возраста [25]. Согласно базе данных регистра CORONA, метотрексат (MT) чаще использовался у пожилых пациентов, а более высокие дозы назначались молодым; пациентов с поздним дебютом РА, получающих несколько синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП)

или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), среди пожилых было меньше, чем среди больных с ранним дебютом. Неблагоприятные реакции (НР), обусловленные МТ, чаще встречались у молодых пациентов. Комбинация синтетических БПВП с ГИБП и глюкокортикоидами (ГК) у пожилых использовалась реже, чем у молодых. В то же время ретроспективный анализ прекращения лечения ГИБП, проведенный по медицинской документации у всех пациентов с достоверным диагнозом РА в клинике Мейо (США), продемонстрировал отсутствие различий в группах младше 65 лет и старше 65 лет [26].

Обзор результатов исследований эффективности и безопасности лечения ингибиторами ИЛ у пожилых и более молодых пациентов с артритами показал их сопоставимость [27].

Судя по представленным литературным данным, в патогенезе РА в разных возрастных группах могут быть задействованы различные иммунные регуляторные механизмы. Поэтому возраст начала заболевания определяет тяжесть болезни и выбор метода лечения, что следует учитывать при определении тактики ведения больных старшего возраста в клинической практике, а при назначении ГИБП следует принять во внимание сопоставимость эффективности, безопасности и частоты отмен этих медикаментов у молодых и пожилых пациентов.

При изучении литературы мы не встретили работ, в которых сравнивались проявления нелеченного рРА с началом в молодом и старшем возрасте, что повышает актуальность настоящего исследования.

Целью исследования явилось сравнительное изучение нелеченного раннего ревматоидного артрита с ранним и поздним началом в дебюте заболевания еще до назначения базисных противовоспалительных препаратов.

Материал и методы

Из Общероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ» было отобрано 292 больных рРА, соответствующих классификационным критериям РА Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 года, с продолжительностью болезни 1–12 месяцев от первых клинических симптомов, не принимавших до включения в регистр БПВП и ГК. Среди них было 65 мужчин и 227 женщин; средний возраст составлял $53,57 \pm 16,08$ года, медиана возраста – 56 [41,00; 65,75] лет. У 141 больного заболевание началось в возрасте 18–49 лет (1-я группа: 25 мужчин и 116 женщин; средний возраст $39,27 \pm 7,97$ года, медиана возраста – 40 [33,8; 45,77] лет). У 151 больного дебют РА отмечался в возрасте 50 лет и старше (2-я группа: 41 мужчина и 110 женщин; средний возраст – $66,05 \pm 7,34$ года, медиана возраста – 65 [60,27; 70,38] лет).

Активность заболевания по индексу DAS-28, рентгенологическая стадия по модифицированной классификации Штейнброекера, функциональный класс (ФК), ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и другие лабораторные параметры оценивались в соответствии с требованиями действующей отечественной классификации РА [28].

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При этом определялись средние значения показателей (М) и стандартное отклонение (SD). Если распределение

отличалось от нормального, рассчитывали медиану (Ме) [25-й; 75-й перцентили]. Изменения частот, оформленных в таблицы сопряженности для несвязанных групп, анализировались с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Молодые пациенты с РА обращались за медицинской помощью позже, чем пожилые. В первые 3 месяца, через 4–6 месяцев и через 7–12 месяцев от возникновения первых клинических проявлений РА к ревматологу обращались соответственно 30%, 28% и 42% больных 1-й группы, 48%, 30% и 22% пациентов 2-й группы (по этим показателям отмечались статистически значимые различия в первые 3 месяца и через 7–12 месяцев ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно)).

Во 2-й группе доля мужчин была несколько выше, чем в 1-й (18% и 27% соответственно), и прослеживалась тенденция к выравниванию соотношения числа мужчин и женщин (1:4,6 и 1:2,7 соответственно). Однако эти различия не достигали статистической значимости.

Характеристика больных при включении в регистр представлена в таблице 1.

Такие симптомы, как боль, припухлость суставов, вовлечение суставов кистей, лучезапястных и голеностопных суставов, у больных 2-й группы регистрировались более часто, однако это различие не было статистически значимым

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, n (%)

Показатель	1-я группа (n=141)	2-я группа (n=151)	p
Симптомы			
– боль в суставах	119 (84)	151 (100)	>0,05
– припухлость	130 (92)	146 (97)	>0,05
– ограничение подвижности	69 (49)	139 (92)	<0,001
– утренняя скованность > 30 мин	83 (59)	124 (82)	<0,001
Пораженные суставы			
– кистей	92 (65)	115 (76)	>0,05
– лучезапястные	73 (52)	98 (65)	>0,05
– коленные	42 (36)	80 (53)	<0,016
– плечевые	27 (19)	67 (44)	<0,001
– голеностопные	27 (19)	42 (28)	>0,05
– локтевые	24 (17)	50 (33)	<0,009
Ревматоидные узелки	3 (2)	15 (10)	<0,018
Степень активности			
– ремиссия	10 (7)	0	<0,008
– минимальная	7 (5)	0	<0,024
– умеренная	75 (53)	52 (34)	<0,007
– высокая	49 (35)	99 (66)	<0,001
ФК			
– I	54 (38)	0	<0,001
– II	63 (45)	22 (15)	<0,001
– III	21 (15)	103 (68)	<0,001
– IV	3 (2)	26 (17)	<0,001
РФ+	102 (72)	108 (72)	>0,05
АЦЦП+	125 (89)	118 (78)	<0,037

Примечание: ФК – функциональный класс; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; полужирным шрифтом выделены числовые значения, которые статистически значимо превышают соответствующие значения в 1-й или 2-й группе

Таблица 2. Зависимость рентгенологических изменений от возраста начала и длительности болезни, *n* (%)

Группа	Длительность РА	Рентгенологическая стадия РА		<i>p</i>
		I-IIa	IIб, III, IV	
1-я группа (<i>n</i> =141)	<3 месяцев	34 (79)	9 (21)	<0,001
	4–6 месяцев	26 (67)	13 (33)	<0,001
	7–12 месяцев	40 (68)	19 (32)	<0,001
	всего	100 (71)	41 (29)	<0,001
2-я группа (<i>n</i> =151)	<3 месяцев	40 (55)	33 (45)	>0,05
	4–6 месяцев	23 (51)	22 (49)	>0,05
	7–12 месяцев	10 (30)	23 (70)	<0,001
	всего	73 (48)	78 (52)	>0,05
1-я группа + 2-я группа (<i>n</i> =292)	<3 месяцев	74 (64)	42 (36)	<0,001
	4–6 месяцев	49 (58)	35 (42)	<0,024
	7–12 месяцев	50 (54)	42 (46)	>0,05
	всего	173 (59)	119 (41)	<0,011

Примечание: РА – ревматоидный артрит; полужирным шрифтом выделены числовые значения, которые статистически значимо превышают соответствующие значения в 1-й или 2-й группе

Таблица 3. Связь иммунологических нарушений и рентгенологических изменений у больных 1-й и 2-й групп, %

Группа (<i>n</i>)	Показатели	Выраженность рентгенологических изменений		
		Неэрозивный РА	Эрозивный РА	
		I и IIa стадии	всего эрозивный РА: IIб, III и IV стадии	в том числе III и IV стадии
1-я группа (<i>n</i> =141)	РФ+	80*	77	75**
	АЦЦП+	92**	80**	75**
	РФ+/АЦЦП+	66	34	
	РФ+/АЦЦП–	20	80	
	РФ–АЦЦП+	20	80	
2-я группа (<i>n</i> =151)	РФ–АЦЦП–	50	50	
	РФ+	67	75	100
	АЦЦП+	78	90	100
	РФ+/АЦЦП+	30	70	
	РФ+/АЦЦП–	20	80	
	РФ–АЦЦП+	22	78	
	РФ–АЦЦП–	58	42	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; * – *p*<0,05; ** – *p*<0,01

Таблица 4. Связь функциональных нарушений по HAQ с активностью РА по DAS-28

Воспалительная активность (степень)	<i>n</i>	HAQ		<i>p</i>	Me [25-й; 75-й перцентили]	мин. – макс.
		<i>M</i> ±SD	<i>p</i>			
1-я группа						
– ремиссия	–	–	–	–	–	–
– минимальная	–	–	–	–	–	–
– умеренная	25	0,89±0,59	<0,05	0,81 [0,67; 1,14]	0–2	
– высокая	24	1,37±0,73		1,25 [1,09; 1,67]	0,625–3,0	
2-я группа						
– ремиссия	–	–	–	–	–	–
– минимальная	–	–	–	–	–	–
– умеренная	54	0,90±0,51	<0,05	1,0 [0,75; 1,375]	0–2	
– высокая	76	1,59±0,64		1,88 [1,45; 1,94]	0–3	

Примечание: HAQ – Health Assessment Questionnaire; *M* – средние значения показателей; *SD* – стандартное отклонение

(*p*>0,05). Ограничение подвижности суставов, утренняя скованность, вовлечение коленных, плечевых и локтевых суставов были статистически значимо более частыми у больных 2-й группы. Соотношение частоты вовлечения отдельных суставов было одинаковым в обеих группах, но тенденция к генерализации суставной патологии статистически значимо более выражена у больных 2-й группы. Следует отметить, что поражение плечевых и локтевых суставов во 2-й группе выявлялось в 2 раза чаще, чем в 1-й.

В обеих группах чаще наблюдалась высокая и умеренная активность (в 1-й – у абсолютного большинства, во 2-й – у всех больных). При этом во 2-й группе почти в 2 раза чаще выявлялась высокая активность (у 2/3 больных; *p*<0,001), а в 1-й группе – умеренная (*p*<0,007). Ремиссия и низкая активность по DAS-28 выявлялись только у больных 1-й группы (в 12% случаев). Во 2-й группе чаще, чем в 1-й, выявлялись ревматоидные узелки (РУ) (*p*<0,018).

Функциональные нарушения в 1-й группе более чем у 1/3 больных не были обнаружены, а во 2-й группе – выявлялись у всех больных (*p*<0,001), при этом более тяжелой функциональная недостаточность (ФКЗ и ФК4) во 2-й группе отмечалась в 85% случаев, тогда как в 1-й группе – в 17% (*p*<0,001).

Частота выявления РФ в обеих группах была одинаковой, а позитивность по АЦЦП чаще встречалась в 1-й группе (*p*<0,037). Рентгенологические изменения у больных 1-й и 2-й групп представлены в таблице 2.

Эрозивные изменения суставов во 2-й группе встречались почти в 2 раза чаще, чем в 1-й (*p*<0,05), при этом в подгруппе с очень ранней клинической стадией (1–3 мес. от начала заболевания) их частота более чем вдвое превышала соответствующий показатель в 1-й группе (*p*<0,05). Кроме того, у больных 2-й группы отмечается нарастание частоты эрозивных изменений с увеличением длительности болезни (*p*<0,05). В 1-й группе такая зависимость не прослеживалась, хотя в ней было больше больных с более продолжительным РА, а во 2-й группе было больше больных с небольшой длительностью заболевания.

Поскольку прогноз РА связан с наличием иммунологических нарушений, нами изучена частота выявления РФ и АЦЦП у больных в зависимости от выраженности рентгенологических признаков деструкции.

У больных 1-й группы максимальная частота повышенных концентраций РФ и АЦЦП выявляется уже при самых ранних рентгенологических стадиях, не увеличиваясь при более продвинутых стадиях (табл. 3). У больных 2-й группы, напротив, отмечается нарастание частоты их выявления с увеличением структурных изменений суставов.

Таблица 3 иллюстрирует более низкую частоту эрозивных изменений в суставах у больных 1-й группы при одномоментном наличии РФ и АЦЦП, а также ее увеличение при позитивности по одному из этих показателей и отрицательном значении другого. При отрицательных значениях РФ и АЦЦП частота выявления эрозивных изменений снижается. У больных 2-й группы отмечается одинаково высокая частота эрозивного артрита как при одномоментном наличии РФ и АЦЦП, так и при положительном значении одного из этих показателей. При этом у больных с отрицательными значениями обоих показателей частота эрозивных изменений в суставах снижается почти вдвое.

Как в 1-й, так и во 2-й группе при высокой воспалительной активности функциональные нарушения были более выражены, чем при умеренной. Значения HAQ (Health Assessment Questionnaire) в 1-й и 2-й группах существенно не различались (табл. 4).

Обсуждение

Ранее большинство исследований больных старшей возрастной группы проводились без указания на возраст начала заболевания: В случае прицельного изучения пациентов с РА, заболевших в разные (или только в старшие) возрастные периоды, редко проводятся исследования рРА [29], а в опубликованных работах, посвященных раннему РА, не сравнивались пациенты с началом в молодом и более старшем возрасте. Начало заболевания и его естественное течение от первых симптомов до регистрации в регистре «ОРЕЛ» в различные возрастные периоды, как показало наше исследование, имеют специфические клинические и биологические характеристики.

Настоящее сравнительное исследование охватило 292 больных с рРА, не получавших синтетические БПВП и ГИБП и/или ГК (при включении в Общероссийский регистр больных артритом «ОРЕЛ»). У 141 больного заболевание началось в молодом возрасте (18–49 лет), у 151 больного – в старшем (50 лет и старше).

Данное исследование подтверждает опубликованные ранее данные о тенденции к выравниванию соотношения полов у заболевших РА в старшем и пожилом возрасте [30–32].

Представленные данные косвенно позволяют судить о более выраженной клинической картине с более отягощенным общим состоянием больных во 2-й группе (это послужило основанием их обращения к ревматологу в более ранние сроки: большинство из них включались в регистр «ОРЕЛ» уже через 1–3 месяца после появления начальных симптомов заболевания), чем у больных 1-й группы, которые чаще включались в регистр через 7–12 месяцев после начала болезни.

Это находит подтверждение в клинической характеристике больных (см. табл. 1). Так, во 2-й группе прослеживалась склонность к генерализации полиартрита, высокой воспалительной активности (по DAS-28), выраженной функциональной недостаточности (ФК3 и ФК4 отмечались в 85% случаев). Пациенты 1-й группы имели меньшее число пораженных суставов, для них была характерна умеренная воспалительная активность, более чем у 1/3 из них функциональные нарушения не выявлены, а ФК3 и ФК4 встречались только в 17% случаев. Эти данные подтверждаются и в публикациях других авторов [30, 32–37]. Существует гипотеза о характерном и неспецифичном влиянии возраста на воспаление, которая поддерживается ассоциацией увеличения частоты признаков воспаления, выявляемых у пожилых людей при магнитно-резонансной томографии и связанных с иммуноинтенсивным старением – иммуносенесценцией [38].

Частое поражение плечевых суставов у больных 2-й группы в случаях серонегативного по РФ и АЦЦП дебюта РА создает большие затруднения при проведении дифференциальной диагностики с ревматической полимиалгией и микрокристаллическим артритом [29].

Наиболее близкие нашему исследованию результаты получены канадской группой изучения раннего артрита САТСН. Сравнивая больных рРА с началом в пожилом и молодом возрасте, эти авторы отмечают, что в старшей группе было меньшее количество женщин, реже встречалась позитивность по РФ и АЦЦП, пациенты

имели более короткую продолжительность симптомов заболевания, большее количество эрозий при первом посещении, более высокие значения DAS-28 и HAQ в начале исследования [39]. Меньшая выраженность эрозивных изменений суставов у больных 1-й группы, серопозитивных по РФ и АЦЦП, может быть связана с более ранним периодом от начала заболевания, более ранней реализацией имеющихся предрасполагающих к развитию заболевания факторов и большей устойчивостью костной ткани к повреждению у людей более молодого возраста.

Обращает на себя внимание более низкая исходная частота повышенных концентраций РФ и АЦЦП у больных 2-й группы (см. табл. 3), хотя популяционная частота РФ у пожилых лиц выше, чем в общей популяции. Снижение частоты выявления РФ в пожилом возрасте по сравнению с более молодыми группами больных РА отмечали и другие авторы [40–42]. Они считают, что это может быть обусловлено несколькими причинами: 1) среди пожилых людей выявляются только более тяжелые пациенты с рРА; 2) продолжительность заболевания у них меньше, поэтому частота выявления РФ у них ниже, но позднее она может нарастать (так как концентрация РФ может увеличиваться по мере увеличения продолжительности заболевания) [43]; 3) возможно, неправильно классифицированы другие заболевания (зависит от стандартизированных опросников); 4) у пожилых людей эпидемиология РА имеет свои отличия; 5) значения индекса HAQ выше в нормальной популяции людей старшего возраста при нормальном старении, поэтому более высокие значения HAQ у пожилых больных РА могут быть обусловлены не только РА [40–42].

В последующем представленная в настоящей статье характеристика нелеченного РА изменяется в зависимости от различных факторов: наличия коморбидности, переносимости и дозы БПВП, выбора ГИБП и их доступности и т.д. При этом сохраняются менее выраженное преобладание женщин со статистически значимым увеличением доли мужчин, более резкое начало болезни, затяжная утренняя скованность и более выраженные конституциональные симптомы в старшем возрасте, нежели в молодом [31, 43]. Но это является предметом другого исследования и не входит в задачи настоящей работы.

Заключение

Таким образом, сравнительное изучение нелеченного рРА при раннем (от 18 до 49 лет) и позднем (50 лет и старше) начале заболевания показало, что для последнего характерны более выраженные воспалительные изменения, деструкция суставов и функциональные нарушения, чем для начала РА в молодом (18–49 лет) возрасте.

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;365:2205-2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984;27(8):864-872. doi: 10.1002/art.1780270805
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124(8):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;26:35-61.
- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1557-1559. doi: 10.1093/rheumatology/kep314
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
- Haraoui B, Pope J. Treatment of early rheumatoid arthritis: concepts in management. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:371-388. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.10.004
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
- Higashida-Konishi M, Izumi K, Hama S, Takei H, Oshima H, Okano Y. Comparing the clinical and laboratory features of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema and seronegative rheumatoid arthritis: Stage 1. *J Clin Med*. 2021;10(2):340. doi: 10.3390/jcm10020340
- Ocampo-Chaparro JM, Hernández H, Reyes-Ortiz CA. Late onset rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(4):287-291. doi: 10.1016/j.rcreue.2019.04.002
- Mattey DL, Hassell AB, Dawes PT, Cheung NT, Poulton KV, Thomson W, et al. Independent association of rheumatoid factor and the HLA-DRB1 shared epitope with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1529-1533. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1529::AID-ART275>3.0.CO;2-P
- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:57-70. doi: 10.1016/j.rdc.2006.12.006
- Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Makki R, Garcia-Porrúa C, Thomson W, et al. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol*. 2001;28(1):122-125.
- Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol*. 1980; 29:287-330. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60047-4
- Terkeltaub R, Esdaile J, Décarý F, Tannenbaum H. A clinical study of older age rheumatoid arthritis with comparison to a younger onset group. *J Rheumatol*. 1983;10(3):418-424.
- Straub RH, Konecna L, Hrach S, Rothe G, Kreutz M, Schölerich J, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: Possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2012-2017. doi: 10.1210/jcem.83.6.4876
- Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, Rizzi E, Rossini P, Todesco S. Synovial fluid levels of proinflammatory interleukins and their inter-relationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis. *Aging (Milano)*. 1996;8(4):277-281. doi: 10.1007/BF03339579
- Касумова КА, Сатыбалдыев АМ, Смирнов АВ. Остеопороз и остеопоротические переломы у пациентов, заболевших ревматоидным артритом в пожилом возрасте. *Научно-практическая ревматология*. 2004;1:60-65. [Kasumova KA, Satybaldyev AM, Smirnov AV. Osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis in old age. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;1:60-65 (In Russ.)].
- Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1226-1229. doi: 10.1136/ard.2005.051144
- Bukhari M, Lunt M, Barton A, Bunn D, Silman A, Symmons D. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):389-393. doi: 10.1136/ard.2006.055657
- Radovits BJ, Franssen J, Eijsbouts A, van Riel PL, Laan RF. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):906-910. doi: 10.1093/rheumatology/kep129
- Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R94. doi: 10.1186/ar4540
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002;359:2485-2492. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07451-2
- Wabe N, Wiese MD. Treating rheumatoid arthritis to target: physician and patient adherence issues in contemporary rheumatoid arthritis therapy. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:486-493. doi: 10.1111/jep.12620
- Studenski SA, Ward MM. Pharmacology and the elderly. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al. (eds). *Kelley's textbook of rheumatology*; 7th ed. Philadelphia, PA:Elsevier Saunders;2004:961-966.
- Richter MD, Matteson EL, Davis JM 3rd, Achenbach SJ, Crowson CS. Comparison of biologic discontinuation in patients with elderly-onset versus younger-onset rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(10):627-631. doi: 10.1002/acr2.11083
- Djurić J, Bufan B. Safety and efficacy of interleukin inhibitors in elderly patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis *Arch Farm*. 2021;71:101-119. doi: 10.5937/arfarm71-30505
- Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):5-16. [Karateev DE, Olyunin YuA. On the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-848
- El-Labban AS, Abo Omar HAS, El-Shereif RR, Ali F, ElMansoury TM. Pattern of young and old onset rheumatoid arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Apmum Musculoskelet Disord*. 2010;3:25-31. doi: 10.4137/cmamd.s4935
- Сатыбалдыев АМ, Акимова ТФ, Иванова ММ. Ревматоидный артрит с началом заболевания в пожилом возрасте: течение, осложнения, исходы. *Клиническая геронтология*. 1999;3:13. [Satybaldyev AM, Akimova TF, Ivanova MM. Rheumatoid arthritis with the onset of the disease in old age: Course, complications, outcomes. *Clinical Gerontology*. 1999;3:13 (In Russ.)].
- Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost JJ, Ristori JM. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):290-296. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.04.004
- Сатыбалдыев АМ. Ревматоидный артрит у пожилых. *Consilium Medicum*. 2007;12(9):85-92. [Satybaldyev AM. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Consilium Medicum*. 2007;12(9):85-92 (In Russ.)].
- van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. 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):1285-1289.
34. Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриднева ГИ, Никишина НЮ, Герасимова ЕВ, Гукасян ДА, 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. [Satybaldiyev AM, Demidova NV, Gridneva GI, Nikishina NYu, Gerasimova EV, Gukasian DA, 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
 35. Сатыбалдыев АМ. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. *Вопросы ревматизма*. 1980;20(3):22-25. [Satybaldiyev AM. Clinical and immunological characteristics of rheumatoid arthritis, which began in old age. *Voprosy revmatizma*. 1980;20(3):22-25 (In Russ.)].
 36. Sugihara T, Harigai M. Targeting low disease activity in elderly-onset rheumatoid arthritis: Current and future roles of biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs Aging*. 2016;33(2):97-107. doi: 10.1007/s40266-015-0341-2
 37. Dalal DS, Duran J, Brar T, Alqadi R, Halladay C, Lakhani A, et al. Efficacy and safety of biological agents in the older rheumatoid arthritis patients compared to young: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):799-807. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.009
 38. Nieuwenhuis WP, Mangnus L, van Steenberg HW, Newsum EC, Huizinga TW, Reijnen M. Older age is associated with more MRI-detected inflammation in hand and foot joints. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2212-2219. doi: 10.1093/rheumatology/kew335
 39. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al.; 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 (Oxford)*. 2014;53(6):1075-1086. doi: 10.1093/rheumatology/ket449
 40. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DP, Bruce IN. The influence of age at symptom onset and length of follow-up on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):985-989. doi: 10.1002/art.23402
 41. Verstappen SM, Lunt M, Bunn DK, Scott DG, Symmons DP. In patients with early inflammatory polyarthritis, ACPA positivity, younger age and inefficacy of the first non-biological DMARD are predictors for receiving biological therapy: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1428-1432. doi: 10.1136/ard.2010.148106
 42. Aletaha D, Machold KP, Nell VP, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists. Results of a survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1133-1139. doi: 10.1093/rheumatology/ke074
 43. Сатыбалдыев АМ. Осложнения ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. Результаты длительного наблюдения. *Клиническая геронтология*. 2001;7:63. [Satybaldiyev AM. Complications of rheumatoid arthritis initiated in old age. Results of long-term observation. *Clinical Gerontology*. 2001;7:63 (In Russ.)].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сороцкая В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>

Чичасова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

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