

Ревматоидный артрит с дебютом в пожилом возрасте: от иммунного старения до организации специализированной помощи

А.В. Аболешина

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Аболешина Александра Вадимовна,
abolyoshina@yandex.ru
Contacts:
Aleksandra Aboleshina,
abolyoshina@yandex.ru

Поступила 21.05.2024
Принята 17.09.2024



Аболешина Александра Вадимовна – аспирант 2-го года обучения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель: Зоткин Евгений Германович, д.м.н., первый заместитель директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Ревматоидный артрит (РА), начавшийся у пожилых пациентов, отличается от РА с дебютом в более раннем возрасте тяжестью течения, активностью, ответом на терапию и исходами, что позволяет предполагать наличие особого фенотипа РА с началом болезни в пожилом возрасте. Однако трудности ведения пожилого пациента с РА обусловлены не только особенностями основного заболевания, но и другими факторами: мультиморбидностью, полипрагмазией и гериатрическими синдромами (саркопения, старческая астения, падения, когнитивный дефицит, инконтиненция). Такое сочетание клинических состояний не только значительно отягощает течение основного заболевания, но и усложняет выбор тактики ведения пациента в целом. Имеющиеся сложности курации пожилых пациентов с РА пока не послужили поводом к формированию общепринятого подхода, однако для решения данного вопроса была предложена комплексная гериатрическая оценка (КГО). КГО представляет собой диагностический процесс, включающий оценку физического, психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека с целью сохранения его независимости, общего функционирования, а также оптимизации медицинской и социальной помощи.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, пожилой возраст, мультиморбидность, полипрагмазия, гериатрические синдромы, комплексная гериатрическая оценка

Для цитирования: Аболешина А.В. Ревматоидный артрит с дебютом в пожилом возрасте: от иммунного старения до организации специализированной помощи. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):494–500.

RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ONSET IN OLD AGE: FROM IMMUNE AGING TO THE ORGANIZATION OF SPECIALIZED CARE

Aleksandra V. Aboleshina

The onset of rheumatoid arthritis (RA) in the old age differs from that at an earlier age in terms of severity of course, disease activity, response to therapy, and outcomes, which has led to the suggestion of a specific phenotype of RA with onset in old age. However, the difficulties of managing the elderly patient with RA are not only due to the specific features of the main disease, but also due to other factors: multimorbidity, polypharmacy and geriatric syndromes (sarcopenia, senile asthenia, falls, cognitive deficit, incontinence). Such a combination of clinical conditions significantly exacerbates not only the course of the main disease, but also complicates the decision-making process regarding the optimal tactics for the overall patient management. The existing difficulties of managing elderly patients with RA have not yet led to the formation of a generally accepted approach; however, to solve this problem, a comprehensive geriatric assessment (CGA) has been proposed. CGA is a diagnostic process aimed at evaluating the physical, psycho-emotional status, functional abilities and social problems of the elderly person in order to keep their independence, general functioning, as well as to optimize medical and social care.

Key words: rheumatoid arthritis, elderly age, multimorbidity, polypharmacy, geriatric syndromes, comprehensive geriatric assessment

For citation: Aboleshina AV. Rheumatoid arthritis with onset in old age: From immune aging to the organization of specialized care. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):494–500 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-494-500

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Согласно завершившемуся к 2021 г. международному исследованию «Глобальное бремя болезней», за период наблюдения с 1990 по 2020 г. в мире зарегистрировано порядка 17,6 млн людей [95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 15,8–20,3], страдающих этим заболеванием. Распространенность РА в настоящее время составляет 208,8 случая [95% ДИ: 186,8–241,1] на 100 тыс. населения, что на 14,1% выше по сравнению с 1990 г. При этом стандартизованная по возрасту смертность имеет тенденцию к снижению на 23,8% за указанный период. Таким образом, прогнозируется увеличение общего числа случаев болезни, которое может достигнуть 31,7 млн к 2050 г. Этот прирост будет обусловлен, прежде всего, увеличением общей численности населения и его старением в целом [2].

Предыдущее исследование в рамках программы «Глобальное бремя болезней» за 1990–2017 гг. показало, что общее число больных РА неуклонно увеличивается и достигает своего пика к 60–64-летнему возрасту как у мужчин, так и у женщин. Число же новых случаев заболевания было наибольшим среди людей в возрастном интервале между 50 и 54 годами, а затем наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости [3].

Общее количество больных РА в Российской Федерации в ближайшие годы может превысить 1 млн [4]. Известно, что распространенность РА среди населения России составляет 0,61% [5], а в популяции людей пожилого возраста — в среднем 2% [6]. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3–4%, а с учетом старения населения очевидно, что доля больных РА в Российской Федерации будет расти [7].

По данным возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), молодым считается возраст от 25 до 44 лет, средним — 44–60 лет, пожилым — 60–75 лет, старческим — 75–90 лет, возрастом долгожителей — после 90 лет [8]. Однако население во всем мире стремительно стареет. В период с 2000 по 2050 г. доля людей в возрасте 60 лет и старше удвоится — с 11 до 22%. По прогнозам, абсолютное число людей в возрасте 60 лет и старше увеличится с 900 млн в 2015 г. до 1400 млн к 2030 г. [9]. Можно предположить, что больных РА с дебютом в пожилом возрасте тоже станет больше. Так, исследование, проведенное в США, показало, что за одно десятилетие заболеваемость РА в пожилом возрасте возросла, а средний возраст начала РА увеличился с 50 до 60 лет, при этом популяция больных РА пожилого возраста составляет одну треть от общей популяции больных РА [6].

На сегодняшний день накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что РА, дебютировавший в разном возрасте, имеет свои особенности течения, а также различается активностью болезни, ответом на базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и исходами, что позволяет предположить наличие особого фенотипа заболевания с началом болезни в пожилом возрасте [10]. Следует отметить, что в целом популяция пожилых людей с РА состоит из пациентов, у которых заболевание развилось в молодом или среднем возрасте и которые позднее стали пожилыми, и тех, у которых болезнь началась после 60 лет [6].

По мере старения у людей начинают развиваться множественные сопутствующие заболевания, которые объединяют термином «хронические неинфекционные болезни» (ХНЗ). Мультиморбидность выходит на первое место, определяя сложность курации таких больных, что неизбежно приводит к формированию полипрагмазии [11]. Наряду с этим в структуре патологических состояний начинают выявляться гериатрические синдромы (ГС), которые повышают риск неблагоприятных исходов и ухудшают качество жизни людей старшего возраста [12].

Несмотря на то, что сам возраст ассоциируется с худшим прогнозом ХНЗ, он как прогностический фактор РА с поздним началом изучен недостаточно. Фенотип РА с дебютом в пожилом возрасте во всем своем разнообразии клинических проявлений, характера течения, взаимообусловленности всех ХНЗ с основным заболеванием требует определения стратегических целей лечения, оптимальной тактики на различных этапах для достижения приемлемого результата. Кроме того, необходима своевременная оценка рисков развития ГС для индивидуального подбора вмешательств, способствующих сохранению независимости и общего функционирования на основе знания потребностей пожилого человека.

Фенотип «ревматоидный артрит в пожилом возрасте»

Гендерное распределение пациентов, заболевших РА в пожилом возрасте, различается. Так, по данным S. Kobak и соавт. [10], соотношение женщин и мужчин с возрастом становится более равномерным, чем в популяции взрослых людей, и составляет 2:1 с преобладанием женщин. Эта тенденция подтверждается другими работами [13, 14]. Однако в некоторых исследованиях было показано, что для РА с началом в пожилом возрасте характерно преобладание мужчин [15–18].

У пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте реже наблюдалась серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), но при этом преобладали конституциональные проявления (общая слабость, быстрая утомляемость, лихорадка, похудание), которые сопровождалась повышением скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, что обуславливало более высокую активность заболевания, худшие показатели функционального статуса, оценивавшиеся по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire), по сравнению с пациентами с дебютом РА в более молодом возрасте [10, 13–15, 18–20]. Обобщенные данные многолетнего опыта наблюдения за такими больными показали, что в данной группе преобладала высокая, реже — умеренная воспалительная активность заболевания; функциональная недостаточность (нарушение профессиональной деятельности и способности к самообслуживанию) наблюдалась практически у всех больных, а потеря трудоспособности — у большинства. Также отмечалась высокая частота деструктивных изменений в суставах, что выявлялось уже в самые ранние сроки от начала заболевания (до 2–3 месяцев) и было связано с наличием РФ или АЦЦП или обоих показателей [21].

В ряде случаев РА у пожилых дебютирует как ревматическая полимиалгия с острым началом, поражением крупных суставов, анемией хронического воспаления,

отсутствием маркеров аутоиммунного процесса (РФ и АЦЦП). В дальнейшем заболевание приобретает классические клинко-иммунологические черты РА [17, 18].

Противоречивые данные получены в работах, посвященных изучению вопроса достижения ремиссии у больных РА в разных возрастных группах. В исследовании, выполненном К. Murata и соавт. [14], было показано, что статистически значимых различий в количестве пациентов, достигших низкой активности заболевания или ремиссии через 1–2 года после начала заболевания, не было выявлено, хотя исходно активность заболевания по индексам DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index) у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте была выше, чем у больных с дебютом в молодом и среднем возрасте. По данным М.В. Arnold и соавт. [22], среди пациентов с РА старше 60 лет чаще выявлялись неблагоприятные прогностические факторы в начале заболевания (высокие значения DAS28, функциональные нарушения, наличие эрозий) по сравнению с более молодыми пациентами и в связи с этим реже достигалась ремиссия через 12 месяцев, но течение заболевания могло не различаться между молодыми и пожилыми пациентами (динамика DAS28 в течение 6 и 12 месяцев была одинаковой в сравниваемых группах). Напротив, по данным L. Innala и соавт. [13], снижение активности болезни по индексу DAS28 в течение первых 24 месяцев было более выраженным в группе пациентов с РА пожилого возраста, чем у молодых взрослых, что, по мнению авторов, связано с более частым применением глюкокортикоидов (ГК), которые оказывали существенное влияние на лабораторные показатели системного воспаления на ранних стадиях болезни.

Многочисленными данными была подтверждена склонность к развитию деструктивных изменений у пациентов с поздним дебютом РА. Так, в исследовании К. Murata и соавт. [14] наличие эрозий через 2 года после начала наблюдения было характерно для группы пожилых лиц. Это согласуется с данными, представленными D.M. van der Heijde и соавт. [23], которые показали, что у пожилых пациентов наблюдается тенденция к выраженным структурным изменениям. L. Innala и соавт. [13] продемонстрировали, что наличие костных эрозий и более высокое значение индекса Ларсена были характерны для данной группы уже при исходном обследовании и после 24 месяцев наблюдения. V.C. Romão и соавт. [17] установили, что рентгенологические повреждения, оценивавшиеся по методу Шарпа, чаще выявлялись у пациентов пожилого возраста, в том числе после 12 месяцев наблюдения. Также у данной группы пациентов, по данным ультразвукового исследования, сохранялись признаки синовита через 6 месяцев после начала терапии БПВП. Это позволило авторам предположить, что пациенты с дебютом РА в пожилом возрасте имеют худший клинический ответ на лечение через 6 месяцев и характеризуются более значимым рентгенологическим прогрессированием через 12 месяцев. R.B. Mueller и соавт. [24] оценивали эрозии костей в аналогичной группе больных по шкале Raiting, основанной на величине разрушения суставной поверхности. На момент включения у пациентов с поздним дебютом РА оценка была выше, чем у больных с ранним дебютом (12,7 против 5,6; $p < 0,0001$), однако скорость рентгенологического прогрессирования через 5 лет при сравнении двух групп существенно не различалась.

Особенности функционирования иммунной системы

Дисфункция иммунной системы при старении связана с развитием двух процессов, получивших названия «иммунное старение» (immunosenescence) и «воспаление, связанное со старением» (inflammaging). Термин «иммунное старение» впервые был предложен более 50 лет назад Роем Уэльфордом (Roy Walford), который до конца своей жизни изучал изменения в иммунной системе, сопровождающиеся нарушением способности реагировать на инфекции и формировать эффективную долговременную память [25]. По мере старения несколько типов клеток врожденной и адаптивной иммунной системы претерпевают фенотипические изменения. В 2000 г. С. Franceschi и соавт. [26] описали второе явление, назвав его воспалением, ассоциированным с возрастом. Эти два процесса тесно взаимосвязаны и могут поддерживать друг друга, создавая дисбаланс иммунной системы, приводящий к росту числа аутоиммунных заболеваний у людей старшей возрастной группы [27].

Считается, что врожденная и адаптивная иммунная система пациентов с РА подвергается ускоренному и преждевременному старению [28].

Иммунное старение адаптивной иммунной системы характеризуется нарушением способности Т- и В-клеток к пролиферации, созреванию и функционированию [28, 29]. Конечно, клеточному старению подвержены все клетки иммунной системы, но больше всего исследований посвящено Т-клеткам, поскольку они имеют длительный жизненный цикл и подвержены интенсивной репликации [30]. Физиологическое адаптивное старение здоровых людей сопровождается так называемой гомеостатической пролиферацией: генерация новых клеток сокращается, в том числе вследствие инволюции тимуса, на периферии Т-клетки постоянно пролиферируют, в последующем их пул истощается [31]. Периферические Т-лимфоциты пациентов с РА характеризуются сокращением репертуара Т-клеточных рецепторов и потерей экспрессии CD28, который играет ключевую роль в механизме иммунологической толерантности [31]. Наличие CD28-негативных Т-клеток ассоциируется с повышением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением распространенности аутоиммунных заболеваний, в том числе РА [29]. Также наблюдается укорочение и повреждение теломер Т-клеток и нарушение системы репарации ДНК в них [32]. В 1971 г. российский ученый А.М. Оловников предположил, что ограниченное количество делений клетки связано с механизмом удвоения ДНК: с каждым последующим делением концы линейных хромосом (теломеры) укорачиваются. В связи с этим после некоторого количества делений клетка больше делиться не может.

С возрастом наблюдается неспецифическая активация врожденной иммунной системы, что способствует усилению хронического воспаления и возникновению ряда ХНЗ [30]. У пожилых людей отмечается повышение уровня фактора некроза опухоли, интерлейкина 6, С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов и хемокинов [33]. При этом известно, что их содержание в крови положительно коррелирует с формированием деструктивных изменений костной ткани у больных РА [34].

РА можно рассматривать в качестве модели преждевременного старения человека. Так, прогрессирование РА сопровождается развитием мультиморбидности [33, 35]. По мнению J.M. Chen и соавт. [36], признаки иммунного

старения при РА проявляются уже на ранних стадиях заболевания и не зависят от его продолжительности. Наиболее частые сопутствующие заболевания, наблюдаемые при РА, включают рак, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни легких, остеопороз, ожирение, сахарный диабет и расстройства тревожно-депрессивного спектра, которые можно считать иммуноопосредованными [37].

Особенности ведения больных ревматоидным артритом с дебютом в пожилом возрасте

Эпидемиологические и наблюдательные исследования указывают на более высокую распространенность хронических сопутствующих заболеваний у больных РА с дебютом в пожилом возрасте по сравнению с популяционным контролем [28, 38]. В 2014 г. было проведено крупное международное перекрестное исследование, посвященное изучению коморбидности при РА (COMORA). Было проанализировано 3920 человек из 17 стран-участниц. Результаты исследования показали, что депрессия была наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием и выявлялась в среднем у 15,0% больных (95% ДИ: 13,8–16,1%); ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда или инсульт) имела в анамнезе у 6,0% (95% ДИ: 5,3–6,8%) пациентов; данные о наличии в анамнезе любой солидной опухоли, за исключением базальноклеточного рака кожи, были выявлены у 4,5% (95% ДИ: 3,9–5,2%) пациентов; общая распространенность язвенной болезни желудка в прошлом или настоящем составила 10,8% (95% ДИ: 9,8–11,8%). Распространенность тех или иных сопутствующих заболеваний варьировала в зависимости от социально-экономического уровня страны-участницы. Так, например, легочные заболевания, особенно хроническая обструктивная болезнь легких, в азиатских странах наблюдались реже (Япония – 1,4%; Корея – 1,3%; Тайвань – 0,3%), чем в европейских странах и США (Венгрия – 8,0%; США – 7,5%) [39].

Известно, что атеросклероз при РА носит прогрессирующий характер [37]. По данным метаанализа, у пациентов с РА заболеваемость ССЗ удваивается, а смертность в связи с ССЗ увеличивается на 60%, причем основной вклад в общую смертность при РА вносят застойная сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца [40]. Повышение риска ССЗ и смерти при РА связано как с прогрессивным течением системной воспалительной реакции [28, 41], так и с длительным применением некоторых лекарственных препаратов [42]. По данным метаанализа, целью которого было изучение взаимосвязи между ССЗ и антиревматическими препаратами, было выявлено, что у пациентов, принимающих ГК, повышен риск всех сердечно-сосудистых событий (относительный риск (ОР) – 1,5; 95% ДИ: 1,3–1,6; $p < 0,001$), а также риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и основных неблагоприятных сердечных событий. В отношении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) были получены схожие результаты: риск всех сердечно-сосудистых событий (ОР=1,2; 95% ДИ: 1,0–1,4; $p=0,04$) и инсультов повышен у пациентов, принимающих НПВП [43].

В популяционном исследовании, проведенном в Дании, было показано, что за 10-летний период наблюдения риск инфаркта миокарда у пациентов с РА был сравним с риском сахарного диабета [44].

Одной из ведущих причин преждевременной смерти пожилых пациентов с РА являются инфекционные забо-

левания с различной локализацией первичного очага [45], среди которых преобладают респираторные и урогенитальные инфекции [30, 38]. Длительное применение иммуносупрессивных препаратов лишь увеличивает этот риск [46].

Частота возникновения различных видов рака увеличивается с возрастом, а у пациентов с РА по сравнению с популяционным контролем статистически значимо увеличен риск неходжкинских злокачественных лимфом и рака легких [47].

Установлено, что возраст, более низкий социально-экономический статус и более высокая распространенность сопутствующих заболеваний являются предикторами недостаточного ответа на противоревматическую терапию среди пациентов с поздним дебютом РА [48]. Указанные факторы могут стать причиной так называемой «возрастной предвзятости», когда врач склонен к назначению менее интенсивных схем лечения [10, 19]. Так, Т.С. Тап и соавт. [15] провели исследование на азиатской когорте пациентов и установили, что, несмотря на сопоставимую активность заболевания, стандартные БПВП (сБПВП) – метотрексат, гидроксихлорохин, лефлуномид, пеницилламин и препараты золота – реже использовались для лечения пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте по сравнению с группой больных молодого возраста ($p < 0,001$). Кроме того, по данным ряда исследований, пациенты пожилого возраста чаще получали терапию ГК, чем сБПВП. Так, К. Мурата и соавт. [14] установили, что метотрексат у пациентов с дебютом РА в молодом и среднем возрасте использовался чаще, чем у пожилых ($p < 0,001$), при этом доза препарата была сопоставима в обеих группах через 1 год после начала заболевания. L. Innala и соавт. [13] также отметили эту закономерность при наблюдении за пациентами в течение первых трех месяцев после назначения терапии.

Несмотря на то, что применение ГК повышает сердечно-сосудистый риск у пожилых пациентов, о высокой частоте их применения сообщают и другие авторы [18, 48].

Вместе с тем, по данным исследований, проведенных на базе канадской когорты пациентов с ранним артритом CATCH (The Canadian Early Arthritis Cohort), а также на основе данных международного регистра METEOR, не было обнаружено случаев менее агрессивного (недостаточного) лечения пациентов РА с дебютом у пожилых [22, 49].

Тем не менее, имеющиеся особенности развития и течения РА у людей старшего возраста и связанные с этим сложности курации пока не послужили поводом для создания общепринятого подхода к их лечению. Современные клинические рекомендации по диагностике и лечению РА имеют ограничения в отношении лиц старшего возраста. Хотя вопрос о применении генно-инженерных биологических препаратов и синтетических БПВП обсуждался в некоторых наблюдательных клинических исследованиях [50, 51], особо следует отметить тот факт, что в рандомизированные клинические исследования пациенты пожилого и старческого возраста включаются редко, в том числе в связи с высокой мультиморбидностью.

Мультиморбидность, полифармация и гериатрические синдромы у пожилых пациентов с ревматоидным артритом

У пожилых людей с РА часто наблюдается сочетание таких клинических состояний, как мультиморбидность, полипрагмазия (полифармация) и ГС, что существенно

отягощает течение основного заболевания и усложняет принятие решения о достаточности медикаментозной терапии. Мультиморбидность и полифармация повышают риск развития ГС, среди которых наиболее значимыми в отношении неблагоприятного прогноза являются саркопения, старческая астения, падения, когнитивный дефицит, инконтиненция и другие [52, 53].

ГС — это клинические состояния, развивающиеся у пожилых людей, которые не относят к каким-либо определенным нозологическим формам, но они широко распространены среди людей старшего возраста, прогрессируют при развитии функциональных ограничений, связанных с мультиморбидностью, ограничивают активность человека, увеличивают риск смерти [12]. Хотя нельзя утверждать о наличии прямой причинно-следственной связи между РА и ГС, известно, что персистирующее системное воспаление, сохраняющаяся активность РА и клеточное старение являются факторами риска развития ГС, что вносит свой вклад в ухудшение прогноза РА [10].

С целью разработки скоординированной специализированной помощи пациентам пожилого возраста была предложена комплексная гериатрическая оценка (КГО). КГО — многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание приемлемого уровня функциональной активности [54].

Исследования по внедрению КГО в работу лечебных учреждений РФ и других стран пока немногочисленны [55, 56]. Однако те практики, которые используются в настоящее время, свидетельствуют об их результативности вне зависимости от того, оказывается ли медикосоциальная помощь на дому или в специализированных домах престарелых [56].

Применение обоснованной полипрагмазии, когда для достижения терапевтических целей назначается несколько лекарственных средств при обязательном обеспечении постоянного мониторинга за их эффективностью и безопасностью в целом представляется вполне оправданным. Примером такой полипрагмазии может служить комбинированная терапия РА в сочетании с лечением множественной сопутствующей патологии у людей старшего возраста. Известно, что даже если исключить БПВП, использующиеся при РА, около половины пациентов старше 65 лет получают пять или более лекарств одновременно [11]. Некорректная полипрагмазия связана с назначением препаратов разных фармакологических групп, способных вступать в лекарственное взаимодействие и вызывать тяжелые нежелательные лекарственные реакции при отсутствии должного мониторинга проводимой терапии и информирования пациентов о вреде самолечения.

В настоящее время особый интерес представляет изучение РА в рамках так называемой «мультиморбидной болезни», которая включает все приобретенные в течение жизни хронические заболевания. Термин «мультиморбидность» не только означает сосуществование двух

и более хронических заболеваний, но и предполагает необходимость оценки тяжести состояния человека в целом [57]. Это целостная концепция, которая учитывает все потенциальные взаимодействия сопутствующих заболеваний и их влияние на функциональный статус больного старшего возраста, определяющийся функциональной и когнитивной способностью человека, наличием мотивации или желанием, а также индивидуальными возможностями в сочетании с условиями, предоставляемыми общественным здравоохранением [58].

Медицинским специалистам становится все труднее справляться со всеми состояниями пожилого пациента. Нескоординированные действия врачей различных медицинских организаций, отсутствие коммуникации между ними, дублирование усилий по диагностике и лечению приводят к дополнительным расходам системы здравоохранения на необоснованные госпитализации, дополнительные инструментальные и лабораторные обследования и, как следствие, оказание «неэффективной» медицинской помощи [59].

Заключение

Дебют РА в пожилом возрасте сопряжен с худшим функциональным статусом больного, более высокой активностью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах, трудностями в достижении ремиссии. Кроме того, по мере старения у пациентов с РА развиваются множественные сопутствующие заболевания, которые влияют как на течение самой болезни, так и на ее лечение, что может привести либо к «недолечиванию» больных, либо к избыточной лекарственной терапии. Пожилой возраст, мультиморбидность и полифармация повышают риск развития ГС, ухудшающих качество жизни и повседневное функционирование.

Для лучшего понимания потребностей пожилых людей, сохранения их независимости и оптимизации планирования медицинской и социальной помощи требуется разработка универсального подхода, основанного на использовании КГО.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики FURS-2022-008 «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» (номер государственного задания 1021051503137-7).

Прозрачность исследования

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

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2020. (In Russ.)].
2. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(10):e594–e610. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4
3. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1463–1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920
4. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):331–335. [Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):331–335 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-331-335
5. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1): 32–39 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
6. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States. *Arthritis Rheum.* 2003;48:917–926. doi: 10.1002/art.10897
7. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):10–12. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):10–12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
8. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Adv Soc Sci Res J.* 2017;4(6):258–263. doi: 10.14738/assrj.46.2924
9. WHO global strategy and action plan on ageing and health (2016–2020). http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_17-en.pdf (Accessed: 8th August 2024).
10. Kobak S, Bes C. An autumn tale: Geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(1):3–11. doi: 10.1177/1759720X17740075
11. Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, Yates M, Nikiphorou E, Molokhia M, et al. Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1767–1776. doi: 10.1093/rheumatology/kez037
12. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(4):443–451. doi: 10.1001/jama.2010.1013
13. 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
14. Murata K, Ito H, Hashimoto M, Nishitani K, Murakami K, Tanaka M, et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(6):1084–1093. doi: 10.1111/1756-185X.13428
15. Tan TC, Gao X, Thong BY, Leong KP, Lian TY, Law WG, et al.; TTSH Rheumatoid Arthritis Study Group. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(6):737–745. doi: 10.1111/1756-185X.12861
16. Li X, Cesta A, Movahedi M, Bombardier C. Late-onset rheumatoid arthritis has a similar time to remission as younger-onset rheumatoid arthritis: Results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):255. doi: 10.1186/s13075-022-02952-1
17. Romão VC, Humby F, Kelly S, Di Cicco M, Mahto A, Lazarou I, et al. Treatment-resistant synovitis and radiographic progression are increased in elderly-onset rheumatoid arthritis patients: Findings from a prospective observational longitudinal early arthritis cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):735–743. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.018
18. Zhang JF, Ye XL, Duan M, Zhou XL, Yao ZZ, Zhao JX. [Clinical characteristics of elderly and younger onset rheumatoid arthritis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(47):3788–3792 (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200506-01439
19. Huscher D, Sengler C, Gromnica-Ihle E, Bischoff S, Eidner T, Ochs W, et al. Clinical presentation, burden of disease and treatment in young-onset and late-onset rheumatoid arthritis: A matched-pairs analysis taking age and disease duration into account. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2):256–262.
20. Lahaye C, Tatar Z, Dubost J-J, Tournadre A, Soubrier M. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:748–764.
21. 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. [Satybaldyev 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
22. 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
23. 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 followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1285–1289.
24. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H, von Kempis J; SCQM physicians. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):671–677. doi: 10.1093/rheumatology/ket399
25. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol.* 2019;10:2247. doi: 10.3389/fimmu.2019.02247
26. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244–254. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
27. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or foes? *Front Immunol.* 2018;8:1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960
28. Boots AM, Maier AB, Stinissen P, Masson P, Lories RJ, De Keyser F. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(10):604–613. doi: 10.1038/nrrheum.2013.92

29. Goronzy JJ, Weyand CM. Aging, autoimmunity and arthritis: T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity – catalysts of autoimmunity and chronic inflammation. *Arthr Res Ther*. 2003;5:225-234. doi: 10.1186/ar974
30. Chalan P, Van den Berg A, Kroesen B, Brouwer L, Boots A. Rheumatoid arthritis, immunosenescence and the hallmarks of aging. *Curr Aging Sci*. 2015;8:131-146. doi: 10.2174/1874609808666150727110744
31. Lindstrom T, Robinson W. Rheumatoid arthritis: A role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1565-1575. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02965.x
32. Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):93-100. doi: 10.1097/BOR.0000000000000011
33. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877-782. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009
34. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev*. 2008;29(4):403-440. doi: 10.1210/er.2007-0038
35. Weyand C, Goronzy J. Aging of the immune system. *Annals ATS*. 2016;13:422-428. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW
36. Chen JM, Cui GH, Jiang GX, Xu RF, Tang HD, Wang G, et al. Cognitive impairment among elderly individuals in Shanghai suburb, China: Association of C-reactive protein and its interactions with other relevant factors. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014;29(8):712-717. doi: 10.1177/1533317514534758
37. Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17:184. doi: 10.1186/s12891-016-1038-3
38. Ruban TN, Jacob B, Pope JE, Keystone EC, Bombardier C, Kuriya B. The influence of age at disease onset on disease activity and disability: Results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):759-763. doi: 10.1007/s10067-015-3031-x
39. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
40. Baghdadi L, Woodman R, Shanahan E, Mangoni A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0117952. doi: 10.1371/journal.pone
41. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):183. doi: 10.1186/s13075-016-1077-z
42. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:469-483. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.009
43. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
44. Lindhardtsen J, Ahlehoj O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: A Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):929-934. doi: 10.1136/ard.2010.143396
45. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
46. Ramiro S, Sepiano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
47. Simon T, Thompson A, Gandhi K, Hochberg M, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthr Res Ther*. 2015;17:212. doi: 10.1186/s13075-015-0728-9
48. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):415-421. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021
49. Maassen JM, Bergstra SA, Chopra A, Govind N, Murphy EA, Vega-Morales D, et al. Phenotype and treatment of elderly onset compared with younger onset rheumatoid arthritis patients in international daily practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4801-4810. doi: 10.1093/rheumatology/keab102
50. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
51. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
52. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, Sharashkina NV, Mkhitarjan EA, Onuchina JS, et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin Interv Aging*. 2018;13:251-259. doi: 10.2147/CIA.S153389
53. Niksolat F, Zandieh Z, Roshani F, Larijani SS, Mirfakhraee H, Bahadori F, et al. Geriatric syndromes among patients with rheumatoid arthritis: A comparison between young and elderly patients. *Ethiop J Health Sci*. 2022;32(4):791-798. doi: 10.4314/ejhs.v32i4.16
54. Ward KT, Reuben DB. Comprehensive geriatric assessment. URL: <https://www.uptodate.com/contents/comprehensive-geriatric-assessment> (Accessed: 25th July 2024).
55. Van Moerbeke A, Magdelijns F, Cleutjens F, Boonen A, van Onna M. Development and evaluation of a clinic for elderly patients with rheumatoid arthritis and multimorbidity: A pilot study. *ACR Open Rheum J*. 2021;3:34-40. doi: 10.1002/acr2.11213
56. van Leendert JAA, Linkens AEMJH, Poeze M, Pijpers E, Magdelijns F, Ten Broeke RHM, et al. Mortality in hip fracture patients after implementation of a nurse practitioner-led orthogeriatric care program: Results of a 1-year follow-up. *Age Ageing*. 2021;50(5):1744-1750. doi: 10.1093/ageing/afab031
57. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheum*. 2014;10:252-256. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212
58. Jogerst GJ. Geriatrics assessment is not just for geriatricians. *Advances in Gerontology*. 2006;19:120-128.
59. Kastner M, Hayden L, Wong G, Lai Y, Makarski J, Treister V, et al. Underlying mechanisms of complex interventions addressing the care of older adults with multimorbidity: A realist review. *BMJ Open*. 2019;9(4):e025009. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025009