



Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом

Р.А. Павлюков, М.Р. Конорев

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования. Определить прогностическое значение ревматоидного фактора для формирования гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам).

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное исследование 138 пациентов с ревматоидным артритом, принимающих метотрексат (12,5 мг в неделю) и мелоксикам (15 мг в сутки) (нестероидное противовоспалительное средство (НПВС)). Появление гастродуоденальных эрозий и язв регистрировали в течение 4–8 лет при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) (при включении в исследование, через три месяца, в последующем — раз в год). Группы серопозитивных и серонегативных пациентов включали по 69 больных.

Результаты. Выявлены достоверные различия ($P < 0,01$) по частоте встречаемости эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение длительного периода наблюдения у пациентов с серопозитивным (79,7 %; 95 % ДИ: 70,2–89,2 %) и серонегативным (4,4 %; 95 % ДИ: 0,01–9,2 %) ревматоидным артритом ($\tau = 0,763$; $P < 0,01$), принимающих мелоксикам. Установлены высокие показатели прогностического фактора (ревматоидный фактор) для прогноза появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4–8 лет наблюдения у пациентов с ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам: чувствительность прогноза — 94,8 %, специфичность прогноза — 82,5 %, доля правильных прогнозов — 87,7 %.

Выводы. Ревматоидный фактор является достоверным ($P < 0,01$) фактором риска появления гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам).

Ключевые слова: ревматоидный фактор, ревматоидный артрит, мелоксикам, эрозии, язвы, желудок, двенадцатиперстная кишка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Павлюков Р.А., Конорев М.Р. Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):45–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-45-52>

Risk Evaluation for the Formation of Gastroduodenal Erosion and Ulceration Induced by Meloxicam in Patients with Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis

Roman A. Pavlyukov, Marat R. Konorev

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Aim. In this paper, the authors set out to ascertain the prognostic value of the rheumatoid factor for the formation of gastroduodenal erosions and ulcers in patients with rheumatoid arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam).

Materials and methods. A prospective, randomized study of 138 patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate (12.5 mg per week) and meloxicam — nonsteroidal anti-inflammatory drug — (15 mg per day) was conducted. The formation of gastroduodenal erosions and ulcers was recorded for 4–8 years during esophagogastroduo-

denoscopy (at study entry, following three months, then once a year). The groups of seropositive and seronegative patients comprised 69 people each.

Results. During the period of patient monitoring, significant differences were found ($P < 0.01$) in the frequency of the formation of gastric and duodenal erosions and ulcers in patients with seropositive (79.7 %; 95 % CI: 70.2–89.2 %) and seronegative (4.4 %; 95 % CI: 0.01–9.2 %) rheumatoid arthritis ($\tau = 0.763$; $P < 0.01$), taking meloxicam. In the course of monitoring patients (for 4–8 years) with rheumatoid arthritis who took meloxicam, the authors established high rates of the prognostic (rheumatoid) factor for predicting the formation of gastric and duodenal erosions and ulcers: forecast sensitivity — 94.8 %, forecast specificity — 82.5 %, the proportion of correct forecasts — 87.7 %.

Conclusions. The rheumatoid factor is found to be a significant ($P < 0.01$) risk factor for gastroduodenal erosions and ulcers in patients with rheumatoid arthritis, who take non-steroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam).

Keywords: rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, meloxicam, erosion, ulcers, stomach, duodenum

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Pavlyukov R.A., Konorev M.R. Risk Evaluation for the Formation of Gastroduodenal Erosion and Ulceration Induced by Meloxicam in Patients with Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):45–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-45-52>

Ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание неясной этиологии, для которого характерен хронический эрозивный артрит (синовит), сопровождающееся аутоиммунными нарушениями и способное приводить к деструкции суставного хряща и кости, а также к системным воспалительным изменениям. Его распространенность достигает 0,5–2 % от общей численности населения в промышленно развитых странах [1, 2]. Одна из наиболее широко применяемых групп противоревматоидных лекарственных средств — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [3]. Они обладают выраженными обезболивающими и противовоспалительными эффектами, удобны в применении и могут использоваться как для кратковременного лечения с целью снятия болей в суставах и уменьшения утренней скованности, так и для длительного лечения на протяжении многих месяцев и лет. Однако высокая частота развития побочных реакций, которые возникают, как правило, при продолжительном приеме НПВС, ограничивает длительность их применения [4]. Наиболее частым и опасным осложнением НПВС-терапии является лекарственная гастропатия, под которой понимают симптомокомплекс поражений желудочно-кишечного тракта. Основную группу поврежденных слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) составляют эрозии, язвы, осложненные кровотечением (до 40 %) и перфорацией [5, 6]. Хорошо известно, что НПВС, ингибируя выработку простагландинов, снижают устойчивость слизистой оболочки желудка к агрессивному воздействию соляной кислоты и пепсина, приводят к развитию гастропатии, которая в некоторых случаях может угрожать жизни пациентов [7]. В патогенезе НПВС-ассоциированных язв принимают участие различные факторы: угнетение активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), приводящее к нарушению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и ослаблению ее защитного барьера, уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, снижение кровотока

в слизистой оболочке желудка, усиление апоптоза и десквамации эпителиальных клеток, нарушения гастродуоденальной моторики [8].

Цель исследования заключалась в определении прогностического значения ревматоидного фактора для формирования эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам.

Материалы и методы исследования

Рандомизированное проспективное сравнительное клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством. Группа пациентов сформирована в период с 2010 по 2014 год. Эндоскопические методы исследования проведены у 141 человека. Отбор пациентов проводился методом случайных чисел (равномерное распределение) из 2832 пациентов с ревматоидным артритом. Критерии включения пациентов в группу: диагноз ревматоидный артрит (РА) по критериям ACR/EULAR (2010), возраст не старше 65 лет, отсутствие поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе, отсутствие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании на момент включения в группу и при предыдущих ЭГДС, отсутствие недостаточности кровообращения, почечной и печеночной недостаточности, отсутствие приема высоких доз НПВС, отсутствие приема двух и более НПВС (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), отсутствие приема глюкокортикоидов и антикоагулянтов, отсутствие курения и злоупотребления алкоголем, отсутствие приема других средств, способных вызвать гастропатию или способствовать ее более тяжелому течению (клопидогрел, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от повторных эндоскопических исследований, отказ от дальнейшего

участия в исследовании. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. До момента включения в исследование пациенты принимали НПВС только эпизодически при возникновении болей. Появление гастродуоденальных эрозий и язв регистрировалось в течение 4–8 лет. ЭГДС пациентам выполнялось в плановом порядке: первое — при включении в исследование, второе — через три месяца, последующие — раз в год. При наличии показаний проводились дополнительные ЭГДС. 138 пациентов закончили исследование. Три пациента (2,7 %; 2 пациента с серопозитивным РА, 1 пациент с серонегативным РА) были исключены из общей группы по критериям исключения (отсутствие данных повторного эндоскопического исследования слизистой оболочки желудка и ДПК). Полнота отслеживания составила 97,9 %. Средний возраст пациентов оказался равным $52,7 \pm 10,6$ года (18–65 лет, среднее \pm SD). Медиана возраста пациентов составила 55 (49; 61) лет. Соотношение мужчин и женщин 39/99. Пациенты получали метотрексат (12,5 мг в неделю) и мелоксикам (15 мг в сутки). Во время лечения пациенты не принимали антисекреторные лекарственные средства и стимуляторы синтеза простагландинов на постоянной основе. По ходу рандомизированного исследования все пациенты были разделены на 2 группы согласно наличию или отсутствию ревматоидного фактора (РФ): серопозитивные (РФ+, 1-я группа; $n = 69$) и серонегативные (РФ-, 2-я группа; $n = 69$).

Появление эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки устанавливалось на основе данных эндоскопического исследования ЖКТ. Эндоскопическую оценку слизистой оболочки желудка и ДПК проводили визуально с помощью видеоэзофагогастроскопа фирмы «Олимпус» в соответствии с эндоскопическим разделом Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита [9].

Для обработки данных на персональном компьютере использовался сертифицированный пакет прикладных программ Statistica 10.0. Возраст пациентов (в годах) и длительность заболевания (в месяцах) на момент включения в исследование были представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (P25 и P75). $P < 0,05$ уровни считались достоверными. Для оценки размера выборки и различий в группах были использованы тесты расхождения между двумя размерами (Difference tests) [10]. Проведен корреляционный и дисперсионный анализ изучаемых признаков.

Качество построенной модели проверяли с помощью ROC-анализа, интерпретируя показатель площади под кривой (AUC). ROC-анализ выполнен с помощью программы MedCalc Statistics 10.2.0.0. Ревматоидный фактор был представлен

в виде бинарной величины, принимающей значение 1 у серопозитивных пациентов и 0 у серонегативных пациентов. В качестве зависимой переменной был определен также бинарный признак 1 — появление эрозий или язв ЖКТ, 0 — отсутствие эрозий и язв.

Также анализ частоты развития гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов с ревматоидным артритом проводили с заполнением всех четырех полей (a, b, c, d) таблицы 2×2 .

Для обработки таблицы размерности использовали точный критерий Фишера (двусторонний). Для относительных частот определялся 95 % доверительный интервал.

При оценке прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв учитывались следующие характеристики прогностического фактора: чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов, относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов, коэффициент асимметрии (отношение шансов). Гетерогенность (достоверность) определяли по точному критерию Фишера [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Из 138 пациентов с ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, отсутствие эрозий и язв гастродуоденальной зоны по окончании наблюдения отмечено у 80 (58,0 %; 95 % ДИ: 49,7–66,2 %) человек. Эрозии и язвы желудка и ДПК за 4–8 лет наблюдения при применении мелоксикама были выявлены у 58 (42,0 %; 95 % ДИ: 33,8–50,3 %) человек. При этом 22 человека (37,9 %; 95 % ДИ: 25,4–50,4 %) не предъявляли жалоб со стороны органов пищеварения (отсутствовал диспепсический синдром). Эрозии желудка были диагностированы у 42 (30,4 %; 95 % ДИ: 22,8–38,1 %) пациентов, язвы желудка — у 6 (4,3 %; 95 % ДИ: 1,0–7,8 %), эрозии ДПК — у 6 (4,3 %; 95 % ДИ: 1,0–7,8 %), язвы ДПК — у 4 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,1–5,7 %) человек. Общая группа ($n = 138$), первая ($n = 69$) и вторая ($n = 69$) группы пациентов были однородны по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 1).

Из 69 пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом за 4–8 лет наблюдения при применении мелоксикама эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 55 (79,7 %; 95 % ДИ: 70,2–89,2 %) пациентов. Из 69 пациентов с серонегативным РА за 4–8 лет наблюдения при применении мелоксикама эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 3 человек (4,3 %; 95 % ДИ: 0,01–9,2 %) (табл. 2).

В общей группе пациентов ($n = 138$) установлена корреляционная зависимость между появлением эрозий и язв желудка и ДПК и наличием

Таблица 1. Характеристика общей группы обследованных лиц для оценки прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв по полу, возрасту и длительности заболевания (n = 138)

Table 1. Characteristics of the combined group for predicting the development of gastroduodenal erosion and ulceration according to sex, age and disease duration (n=138)

Группы пациентов Patient groups	Всего, n (%) Total, n (%)	Пол / Sex		Возраст (годы) Age (years)	Длительность заболевания (месяцы) Disease duration (months)
		мужчины, n (%) men, n (%)	женщины, n (%) women, n (%)		
1-я группа (РФ+) 1 st group (RF+)	69 (50)	19 (22,4 %; 95 % ДИ: 11,7–33,1 %) 19 (22.4 %; 95 % CI: 11.7-33.1%)	50 (77,6 %; 95 % ДИ: 66,9–88,3 %) 50 (77.6 %; 95 % CI: 66.9-88.3%)	54,8 ± 8,0	121,2 ± 115,5
2-я группа (РФ-) 2 nd group (RF-)	69 (50)	20 (30,6 %; 95 % ДИ: 17,7–43,5 %) 20 (30.6 %; 95% CI: 17.7-43.5	49 (69,4 %; 95 % ДИ: 56,5–82,3 %) 49 (69.4%; 95% CI: 56.5-82.3 %)	50,9 ± 12,4	108,2 ± 95,1
Общая группа Combined group	138 (100)	39 (26,2 %; 95 % ДИ: 17,9–34,5 %) 39 (26.2 %; 95 % CI: 17.9-34.5 %)	99 (73,8 %; 95 % ДИ: 65,5–82,1 %) 99 (73.8 %; 95 % CI: 65.5-82.1 %)	52,7 ± 10,6	115,2 ± 106,6

Примечание. РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Note. RF+ – positive rheumatoid factor; RF- – negative rheumatoid factor. Disease duration recorded at study entry.

Таблица 2. Наличие эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения

Table 2. Gastric and duodenal erosion and ulcers in patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis taking meloxicam during 4–8 years of monitoring

Патология / Pathology	РА (n = 138)	РА (РФ+; n = 69) РА (RF+; n=69)	РА (РФ-; n = 69) РА (RF-; n=69)
Эрозии желудка / Gastric erosions	42	39	3
Язва желудка / Gastric ulcers	6	6	0
Эрозии ДПК / Duodenal erosions	6	6	0
Язва ДПК / Duodenal ulcers	4	4	0
Всего / Total	58	55	3

Примечание. РА – ревматоидный артрит; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Note. RA – rheumatoid arthritis; RF+ – positive rheumatoid factor; RF- – negative rheumatoid factor.

ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau = 0,763$; $P < 0,01$). В то же время не было установлено достоверной корреляционной связи между появлением эрозий и язв желудка и ДПК и уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у тех же пациентов ($r = 0,168$; $P = 0,074$).

Для оценки влияния инфекции *H. pylori* на результаты исследования из общей группы 97 пациентам (70,2 %) во время ЭГДС была проведена биопсия слизистой оболочки желудка и гистологическое исследование полученных биоптатов с целью выявления данной инфекции. Из них 55 пациентов имели серопозитивный РА, 42 – серонегативный РА. Сформированные группы пациентов были однородны по полу, возрасту

и длительности заболевания между собой и с общей группой пациентов (табл. 3).

Из группы пациентов (n = 31) с серопозитивным ревматоидным артритом, инфицированных *H. pylori* и принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 27 (87,1 %; 95 % ДИ: 75,3–98,9 %) пациентов. Из группы пациентов (n = 23) с серонегативным ревматоидным артритом, инфицированных *H. pylori* и принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 3 человек (9,7 %; 95 % ДИ: 0,01–20,1 %). В группе *H. pylori*-позитивных пациентов (*H. pylori*+, n = 54) была установлена корреляционная зависимость между

Таблица 3. Характеристика группы пациентов, обследованных на наличие инфекции *H. pylori*, для оценки прогноза развития гастроудуоденальных эрозий и язв по полу, возрасту и длительности заболевания (n = 97)

Table 3. Characteristics of patients screened for *H. pylori* infection for predicting the development of gastroduodenal erosions and ulcers according to sex, age and disease duration (n=97)

Группы пациентов Patient groups	Всего, n Total, n	Пол / Sex		Возраст (годы) Age (years)	Длительность заболевания (месяцы) Disease duration (months)
		мужчины, n (%) men, n (%)	женщины, n (%) women, n (%)		
(<i>H. pylori</i> +, РФ+) (<i>H. pylori</i> +, RF+)	31	7 (22,6 %; 95 % ДИ: 7,9–37,3 %)	24 (77,4 %; 95 % ДИ: 62,7–92,1 %)	54,7 ± 9,1	121,1 ± 112,9
(<i>H. pylori</i> +, РФ-) (<i>H. pylori</i> +, RF-)	23	8 (34,8 %; 95 % ДИ: 15,3–54,3 %)	15 (65,2 %; 95 % ДИ: 45,8–84,7 %)	51,6 ± 12,4	107,2 ± 97,1
(<i>H. pylori</i> -, РФ+) (<i>H. pylori</i> -, RF-)	24	5 (20,8 %; 95 % ДИ: 4,6–37,1 %)	19 (79,2 %; 95 % ДИ: 62,9–95,4 %)	52,1 ± 7,6	122,0 ± 117,5
(<i>H. pylori</i> -, РФ-) (<i>H. pylori</i> -, RF-)	19	8 (42,1 %; 95 % ДИ: 19,9–64,3 %)	11 (57,9 %; 95 % ДИ: 35,7–80,1 %)	50,9 ± 11,9	106,2 ± 93,2

Примечание. РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор, *H. pylori*+ – наличие инфекции *H. pylori*, *H. pylori*- – отсутствие инфекции *H. pylori*. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Note. RF+ – positive rheumatoid factor; RF- – negative rheumatoid factor *H. pylori* + – presence of *H. pylori* infection, *H. pylori*- – absence of *H. pylori* infection. Disease duration recorded at study entry.

появлением эрозий и язв желудка и ДПК и наличием ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau = 0,737$; $P < 0,01$). Из группы пациентов (n = 24) с серопозитивным ревматоидным артритом, не инфицированных *H. pylori* и принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 17 (70,8 %; 95 % ДИ: 52,7–89,0 %) пациентов. Из группы пациентов (n = 19) с серонегативным ревматоидным артритом, не инфицированных *H. pylori* и принимавших мелоксикам, за 4–8 лет наблюдения эрозии и язвы желудка и ДПК были диагностированы у 1 человека (5,3 %; 95 % ДИ: 0,01–15,3 %). В группе *H. pylori*-негативных пациентов (*H. pylori*-, n = 43) также имеется корреляционная зависимость между появлением эрозий и язв желудка и ДПК и наличием ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau = 0,66$; $P < 0,01$). Таким образом, можно предположить, что наличие инфекции *H. pylori* в группе пациентов с серопозитивным РА и в группе пациентов с серонегативным РА существенно не искажало полученные результаты в общей группе пациентов.

Для анализа прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом нами была построена модель, которая включала только ревматоидный фактор как единственную независимую переменную.

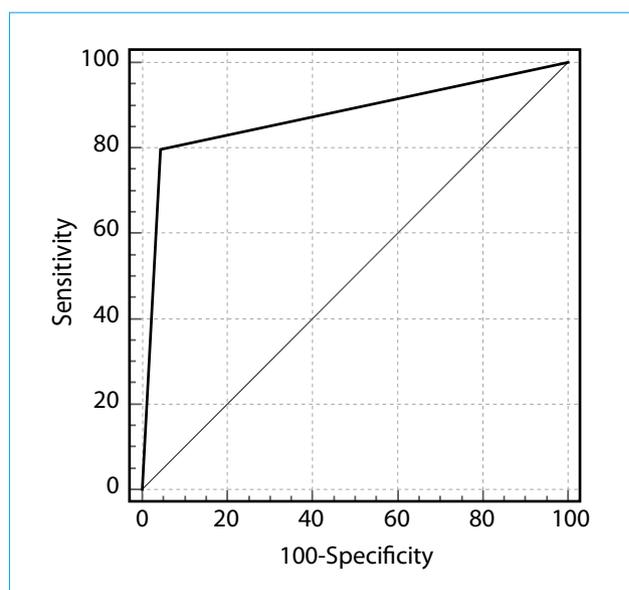


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии

Fig. 1. ROC curve of predicting the development of gastroduodenal erosions and ulcers in patients with rheumatoid arthritis according to the results of single variant (rheumatoid factor) logistic regression

Данная модель демонстрирует очень хорошее качество по экспертной шкале (AUC = 0,877; чувствительность 79,7; специфичность 95,7). ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии представлена на рис. 1.

При рассмотрении ревматоидного фактора в качестве неблагоприятного прогностического фактора для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом при применении мелоксикама оказалось, что число истинно положительных прогнозов (ИП) составило

55 случаев, ложноположительных прогнозов (ЛП) — 14, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) — 3, истинно отрицательных прогнозов (ИО) — 66 случаев (табл. 4).

Результаты анализа прогностического фактора (наличие ревматоидного фактора) для прогноза развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, принимавших мелоксикам, представлены в таблице 5. Наличие РФ достоверно влияло на прогноз появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама. Следует отметить, что ревматоидный фактор как прогностический фактор риска развития

Таблица 4. Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама (n = 138; длительность наблюдения 4–8 лет)

Table 4. Determination of operational characteristics of the prognostic factor (RF) for predicting gastroduodenal erosions and ulcers during meloxicam application (n=138; 4–8-years of monitoring)

Наличие РФ RF presence	Прогноз (определение ревматоидного фактора) Prognosis (rheumatoid factor determination)		Всего Total
	неблагоприятный (РФ+) unfavourable (RF+)	благоприятный (РФ-) favourable (RF-)	
Эрозии и/или язвы имеются Erosions and/or ulcers are present	55 ИП TP	3 ЛО FN	58
Эрозии и/или язвы отсутствуют Erosions and/or ulcers are absent	14 ЛП FP	66 ИО TN	80
Всего Total	69	69	138

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; РФ+ — положительный ревматоидный фактор; РФ- — отрицательный ревматоидный фактор; ИП — число истинно положительных прогнозов; ЛО — число ложноотрицательных прогнозов; ЛП — число ложноположительных прогнозов; ИО — число истинно отрицательных прогнозов.

Note. RA — rheumatoid arthritis; RF+ — positive rheumatoid factor; RF- — negative rheumatoid factor; TP — number of true positive prognoses; FN — number of false negative prognoses; FP — number of false positive prognoses; TN — number of true negative prognoses.

Таблица 5. Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) для прогноза появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК в течение 4–8 лет при применении мелоксикама (n = 138, P < 0,01)

Table 5. Main characteristics of the prognostic factor (RF+) for predicting gastroduodenal erosions and ulcers during 4–8 years of meloxicam application (n=138; P < 0.01)

Характеристика прогностического фактора Characteristics of prognostic factor	РФ+ RF+	95 % ДИ 95 % CI
Чувствительность / Sensitivity	94,8 %	85,6–98,9 %
Специфичность / Specificity	82,5 %	72,4–90,1 %
Доля правильных прогнозов / Proportion of correct forecasts	87,7 %	81,0–92,7 %
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов Relative risk of prognostic outcome in the group of factor-positive patients	18,3	6,0–55,8
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов Relative risk of a different outcome in the group of factor-positive patients	0,21	0,13–0,34
Отношение шансов / Odds ratio	86,4	23,6–316,3

Примечание. РФ+ — положительный ревматоидный фактор; ДИ — доверительный интервал; ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Note. RF+ — positive rheumatoid factor; CI — confidence interval.

эрозивно-язвенных повреждений у пациентов с ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, имеет высокие показатели чувствительности (94,8 %) и специфичности (82,5 %).

Существуют работы, описывающие сходные явления. Так, A. Jafarzadeh et al. [12] установили, что *Helicobacter pylori*-позитивные пациенты с язвой желудка имеют более высокий уровень ревматоидного фактора и антинуклеарных антител в крови в сравнении с пациентами без язв и инфекции *H. pylori*. В то же время у пациентов, инфицированных *H. pylori*, но не имеющих язв, уровень ревматоидного фактора и антинуклеарных антител значимо не отличался от уровня ревматоидного фактора и антинуклеарных антител у неинфицированных пациентов. Таким образом, можно предположить, что существует определенная связь между уровнем ревматоидного фактора в крови и наличием язвенных повреждений гастродуоденальной зоны.

Механизмы, ответственные за более частое образование эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов серопозитивным ревматоидным артритом, остаются плохо изученными. У пациентов с язвой желудка и ДПК имеются серьезные повреждения тканей и выраженная воспалительная реакция, которые вызывают освобождение изолированных в норме аутоантигенов и последующую активацию аутореактивных лимфоцитов и выработку аутоантител. Освобожденные аутоантигены из гастродуоденальных тканей могут имитировать другие антигены, такие как нуклеарный антиген и Fc-фрагмент IgG. Определенную роль в повышении титра ревматоидного фактора у пациентов с язвенными повреждениями гастродуоденальной зоны может играть инфекция *H. pylori* [13]. Известно, что уреазы, продуцируемая *H. pylori*, может стимулировать В-лимфоциты вырабатывать различные антитела, такие как IgM-RF, anti-ssDNA и антифосфатидилхолиновые антитела [14]. Таким образом, инфекция *H. pylori* может играть существенную роль не только в развитии эрозивных и язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, но и в развитии многих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

В то же время существуют работы [15, 16], показывающие, что наличие ревматоидного фактора

и антинуклеарных антител повышает риск развития некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также играет важную роль в развитии атеросклероза. Таким образом, ревматоидный фактор, по-видимому, оказывает прямое повреждающее действие на ткани при ревматоидном артрите как компонент иммунных комплексов посредством активации системы комплемента, а в общем виде реакция антиген-антитело склонна усугублять процессы воспаления. Так, A. Sedaghat et al. установили, что РФ оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов у пациентов с РА. Основываясь на данных нашего исследования, можно предположить, что РФ также усиливает отрицательное воздействие на слизистую оболочку желудка и ДПК, вызванное приемом НПВС, у пациентов с ревматоидным артритом.

Выводы

1. Имеются достоверные различия ($P < 0,01$) по частоте встречаемости эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4–8 лет у пациентов с серопозитивным (79,7 %; 95 % ДИ: 70,2–89,2 %) и серонегативным (4,4 %; 95 % ДИ: 0,01–9,2 %) ревматоидным артритом ($\tau = 0,763$; $P < 0,01$), принимающих мелоксикам.

2. Ревматоидный фактор как прогностический фактор развития эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4–8 лет у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам, обладает высокими показателями эффективности (чувствительность прогноза – 94,8 %, специфичность прогноза – 82,5 %, доля правильных прогнозов – 87,7 %; $P < 0,01$).

3. У пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам, относительный риск развития эрозий и язв желудка и ДПК в течение 4–8 лет наблюдения составляет 18,3 (95 % ДИ 6,0–55,8).

4. Ревматоидный фактор может рассматриваться в качестве достоверного фактора риска появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4–8 лет наблюдения у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам ($AUC = 0,877$; $P < 0,01$), без учета дополнительных факторов.

Литература / References

1. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Nasonov E.L. Clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Rus.).]
2. Murray C.J., Barber R.M., Foreman K.J., Ozgoren A.A., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386(10009):2145–91.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology. National guidelines: short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (In Rus.).]
4. Гриценгер В.Р., Липатова Т.Е., Губанова Г.Е. и др. НПВС-гастропатия при ревматоидном артрите. Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. III междунар. науч.-практ. конф. Новосибирск: СибАК; 2012:100–8. [Gritsenger V.R., Lipatova T.E., Gubanova G.E. et al. NSAIDs-gastropathy with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po mater. III mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Novosibirsk: SibAK; 2012:100-8 (In Rus.).*]

5. *Karateev A.E.* НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. РМЖ. 2006;15:79–82. [*Karateev A.E.* NSAIDs induced pathology of GIT: real state of affairs in Russia. RMJ. 2006;15:79–82 (In Rus.)].
6. *Евсеев М.А.* Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. РЖГГК. 2010;3(20):55–62. [*Evseev M.A.* Efficacy of antisecretory therapy with inhibitors of protonic pump during gastroduodenal peptic bleedings. RJGGK. 2010;3(20):55–62 (In Rus.)].
7. *Rainsford K.D., Kean I.R., Kean W.F.* Gastrointestinal complications of anti-rheumatic drugs. In: Ramos-Casals M., Khamashta M., Brito-Zeron P., Rodes Teixidor J., editors. Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier; 2017:411–52.
8. *Шептулин А.А.* Симптоматические гастродуоденальные язвы. Медицинский совет. 2015;4:72–5. [*Sheptulin A.A.* Symptomatic gastroduodenal ulcers. Meditsinskii sovet. 2015;4:72–5 (In Rus.)].
9. *Tytgat G.N.J.* The Sydney system: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis J. Gastroenterol. Hepatol. 1991;6(3):223–34.
10. *Страус Ш.Е.* Медицина, основанная на доказательствах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [*Straus Sh.E.* Medicine based on evidence. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (In Rus.)].
11. *Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А.* Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS. Наука и здравоохранение. 2017;1:7–36. [*Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A.* Correlative data analysis using STATISTICA and SPSS applications. Nauka i zdorvookhranenie. 2017;1:7–36 (In Rus.)].
12. *Jafarzadeh A., Nemati M., Nabizadeh M., Ebrahimi M.* Higher Serum Levels of Rheumatoid Factor and Anti-Nuclear Antibodies in *Helicobacter Pylori*-Infected Peptic Ulcer Patients. Oman Med J. 2013;28(4):264–9.
13. *Yamanishi S., Izumi T., Watanabe E., Shimizu M., Kamiya S., Nagata K.* Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. Infect. Immun. 2006;74(1):248–56.
14. *Kobayashi F., Watanabe E., Nakagawa Y., Yamaniishi S., Norose Y., Fukunaga Y. et al.* Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with *Helicobacter pylori* urease through toll-like receptor 2 signaling. Infect Immun. 2011;79(12):4791–801.
15. *Sedaghat A., Sadeghi M., Heidari R., Sistani E., Bayanfar Z.* Rheumatoid factor, anti-nuclear antibody in ischemic heart disease: Acute versus chronic patients. ARYA atherosclerosis. 2014;10(6):305.
16. *Edwards C.J., Syddall H., Goswami R., Goswami P., Dennison E., Arden N. et al.* Rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease. Heart. 2007;93(10):1263–7.

Сведения об авторах

Павлюков Роман Александрович* — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».
Контактная информация: roman377@email.cz;
210023, г. Витебск, Республика Беларусь, пр-т Фрунзе, д. 27.

Конорев Марат Русланович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about the authors

Roman A. Pavlyukov* — Post-graduate student, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Contact information: roman377@email.cz;
210023, Vitebsk, Republic of Belarus, Frunze ave., 27.

Marat R. Konorev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Поступила: 20.03.2018 Принята после доработки: 01.12.2018 Опубликовано: 30.04.2019
Submitted: 20.03.2018 Revised: 01.12.2018 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author