

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЭРОЗИЙ И ЯЗВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ПРИЕМОМ МЕЛОКСИКАМА У *H.PYLORI* ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СЕРОПОЗИТИВНЫМ И СЕРОНЕГАТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

ПАВЛЮКОВ Р.А., КОНОРЕВ М.Р.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 55-63.

THE EVALUATION OF THE DEVELOPMENT RISK OF GASTRODUODENAL EROSIONS AND ULCERS, INDUCED BY MELOXICAM INTAKE IN *H.PYLORI*-POSITIVE PATIENTS WITH SEROPOSITIVE AND SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

PAVLYUKOV R.A., KONOREV M.R.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(4):55-63.

Резюме.

Цель исследования – определить прогностическое значение ревматоидного фактора в формировании гастродуоденальных эрозий и язв у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам).

Материал и методы. Проведено проспективное, рандомизированное исследование 97 пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам (группа нестероидных противовоспалительных средств; НПВС). Появление гастродуоденальных эрозий и язв регистрировалось в течение 4-8 лет. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, а также в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *Helicobacter pylori*.

Результаты. Выявлены достоверные различия ($P < 0,01$) по частоте встречаемости эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения как в группе инфицированных *Helicobacter pylori*, так и в группе неинфицированных *Helicobacter pylori* пациентов. Установлены высокие показатели прогностического фактора (ревматоидный фактор) для прогноза появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4-8 лет у пациентов с ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, как у инфицированных *Helicobacter pylori*, так и у неинфицированных *Helicobacter pylori*.

Заключение. Ревматоидный фактор является достоверным ($P < 0,01$) фактором риска появления гастродуоденальных эрозий и язв у инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori* пациентов с ревматоидным артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам) в течение 4-8 лет без учета дополнительных факторов риска.

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

Abstract.

Objectives. To determine the predictive value of rheumatoid factor in gastric and duodenal erosions and ulcers formation in patients with rheumatoid arthritis who took meloxicam (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID).

Material and methods. Randomly selected 97 patients with rheumatoid arthritis who took meloxicam were studied prospectively. Gastric and duodenal erosions and ulcers appearance was registered within 4-8 years. All patients were

divided into groups according to the presence or absence of rheumatoid factor and also *Helicobacter pylori* infection. Results. High indices of the predictive factor (rheumatoid factor) for the prognosis of gastroduodenal erosions and ulcers development in patients with rheumatoid arthritis who took meloxicam during 4-8 years have been established both in the group of patients infected by *Helicobacter pylori* and in the group of patients not infected by *Helicobacter pylori*. Conclusions. For the first time, the predictive value of the rheumatoid factor ($P < 0.01$) in *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative patients with rheumatoid arthritis, taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam) during 4-8 years, for prognosis of gastroduodenal erosions and ulcers development has been established without considering any other risk factors. *Key words: rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, meloxicam, erosions, ulcers, stomach, duodenum.*

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых распространенных заболеваний из группы хронических полиартритов. На сегодняшний день РА определяется как хроническое системное заболевание соединительной ткани, при котором в основном поражаются периферические (синовиальные) суставы, в первую очередь суставы кистей и стоп, по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита. Современное комплексное лечение РА, особенно быстро прогрессирующего течения, заключается в применении комбинации лекарственных средств в достаточно высоких дозах и является эффективным, при этом риск развития побочных реакций достаточно высок [1, 2]. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) считаются одной из основных групп лекарственных средств, применяемых при лечении РА [3]. Эта группа лекарственных средств обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, удобна в применении и может использоваться как для краткосрочного лечения с целью снятия болей в суставах и уменьшения утренней скованности, так и для продолжительного лечения в течение длительного времени. Но высокая частота развития побочных реакций, возникающих чаще всего при продолжительном приеме НПВС, лимитирует длительность их использования [4]. Лекарственная гастропатия (симптомокомплекс поражений желудочно-кишечного тракта) считается одним из самых частых и опасных осложнений НПВС-терапии. Эрозии, язвы, осложненные кровотечением (до 40%) и перфорацией составляют основную группу повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [5, 6]. Известно, что НПВС нарушают выработку простагландинов и, таким образом, снижают устойчивость слизистой оболочки желудка к агрессивному воздействию соляной кислоты и пепсина, что может приводить к развитию гастропатии, которая иногда может угрожать жизни пациентов [7]. В механизме развития НПВС-

ассоциированной гастропатии принимают участие многие факторы: угнетение активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), приводящее к ингибированию синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и к снижению ее защитного барьера, уменьшение выработки бикарбонатов и желудочной слизи, снижение кровотока в сосудах слизистой оболочки желудка, активация апоптоза и усиление десквамации эпителиальных клеток, нарушение моторики желудка и ДПК. НПВС-ассоциированные язвы желудка и ДПК часто имеют множественный характер, могут сочетаться с эрозивными поражениями гастродуоденальной зоны, протекать бессимптомно или малосимптомно и манифестироваться клинически внезапными желудочно-кишечными кровотечениями [8].

Цель исследования заключалась в определении прогностического значения ревматоидного фактора в формировании эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-негативных пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам.

Материал и методы

Рандомизированное, проспективное, сравнительное клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством. Группа пациентов для проведения клинического исследования сформирована в период с 2010 по 2014 год. Отбор пациентов проводился методом случайных чисел (равномерное распределение) из 2832 пациентов с ревматоидным артритом. Эндоскопические методы исследования проведены у 100 человек. 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-язвен-

ных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании на момент включения в группу и при предыдущих ФЭГДС исследованиях, 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. 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. Появление гастродуоденальных эрозий и язв регистрировалось в течение 4-8 лет. 97 пациентов закончили исследование. Три пациента (3%; 2 пациента с серопозитивным РА, 1 пациент с серонегативным РА) были исключены из общей группы по критериям исключения (отсутствие данных повторного эндоскопического исследование слизистой оболочки желудка и ДПК). Полнота отслеживания составила 97%. Средний возраст пациентов оказался равным $52,6 \pm 10,8$ лет (18-65 лет, среднее \pm SD). Медиана возраста пациентов составила 55 (49; 61) лет. Соотношение мужчин и женщин 28/69. Пациенты получали метотрексат (12,5 мг в неделю) и мелоксикам (15 мг в сутки). По ходу рандомизированного исследования все пациенты были разделены на группы согласно наличию или отсутствию инфекции *Helicobacter pylori* (Hr) и ревматоидного фактора (РФ).

Появление эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки устанавливалось на основе данных эндоскопического исследования ЖКТ. Эндоскопическое исследование гастродуоденальной слизистой оболочки было проведено с использованием видеоэзофагогастроскопа (производство фирмы «Olympus», Япония) в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской классификации хронического гастрита [9]. Для выявления инфекции Hr в ходе исследования пациентам была проведена биопсия слизистой оболочки желудка и гистологическое исследование полученных биоптатов.

Обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. На момент включения в исследование возраст пациентов (в годах) и длительность заболевания (в месяцах) представлены как среднее \pm стандартное отклонение (SD). Дан-

ные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы (Me), 25-ого и 75-ого перцентилей (P25 и P75). Уровни $P < 0,05$ считались достоверными. Для оценки достоверности результатов проведен корреляционный и дисперсионный анализ изучаемых признаков [10].

Проверка качества построенной модели проведена с применением ROC-анализа с подсчетом показателя площади под кривой (AUC). ROC-анализ проведен с использованием программного обеспечения MedCalc v18.5. При проведении ROC-анализа ревматоидный фактор у серопозитивных пациентов был представлен в виде бинарной величины, имеющей значение 1. У серонегативных пациентов ревматоидный фактор был представлен в виде бинарной величины, имеющей значение 0. В качестве зависимой переменной был также выбран бинарный признак: 1 (появление эрозий или язв ЖКТ), 0 (отсутствие эрозий и язв).

Анализ частоты развития гастродуоденальных эрозий и язв также был проведен с заполнением четырех полей (a, b, c, d) таблицы 2x2.

Для оценки достоверности таблицы 2x2 использовался 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, отношение шансов. Достоверность была определена по точному критерию Фишера [11].

Результаты

Из 97 пациентов, включенных в исследование, 54 (58,8%) человека были инфицированы Hr, 43 (41,2%) человека не были инфицированы Hr. Из 54 пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных Hr и принимавших мелоксикам, отсутствие эрозий и язв гастродуоденальной зоны по окончании исследования отмечено у 24 (44,4%; 95% ДИ: 31,2-57,7%) человек. Эрозии и язвы желудка и ДПК за 4-8 лет наблюдения при применении мелоксикама были выявлены у 30 (55,6%; 95% ДИ: 42,3-68,8%) человек. Эрозии

желудка были диагностированы у 21 (38,9%; 95% ДИ: 25,9-51,9%) пациента, язвы желудка – у 6 (11,1%; 95% ДИ: 2,7-19,5%), эрозии ДПК – у 1 (1,9%; 95% ДИ: 0,01-5,5%), язвы ДПК – у 2 (3,7%; 95% ДИ: 0,01-8,7%) пациентов. Нр-позитивная группа (Нр+, n=54), была разделена в зависимости от наличия ревматоидного фактора на группу серопозитивных (Нр+, РФ+; n=31) и группу серонегативных пациентов (Нр+, РФ-; n=23). Данные группы пациентов были однородны по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 1).

Из группы пациентов (n=31) с серопозитивным ревматоидным артритом, инфицированных Нр 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 Нр 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%) (табл. 2).

В группе Нр-позитивных пациентов (Нр+, n=54) была установлена корреляционная зависимость между появлением эрозий и язв желудка

и ДПК и наличием ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau=0,737$; $P<0,01$).

Нр-негативная группа пациентов (Нр-, n=43), также была разделена в зависимости от наличия ревматоидного фактора на группу серопозитивных (Нр-, РФ+; n=24) и серонегативных пациентов (Нр-, РФ-; n=19). Данные группы пациентов были однородны по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 3).

Из группы пациентов (n=24) с серопозитивным ревматоидным артритом, неинфицированных Нр 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, неинфицированных Нр 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%) (табл. 4).

В группе Нр-негативных пациентов (Нр-, n=43) была установлена корреляционная зависимость между появлением эрозий и язв желудка и ДПК и наличием ревматоидного фактора при применении мелоксикама ($\tau=0,66$; $P<0,01$).

Таблица 1 – Характеристика Нр-позитивной группы обследованных лиц для оценки прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв по полу, возрасту и длительности заболевания (n=54)

Группы пациентов	Всего n (%)	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		мужчины n (%)	женщины n (%)		
(Нр+, РФ+)	31 (57)	7 (22,6%; 95% ДИ: 7,9-37,3%)	24 (77,4%; 95% ДИ: 62,7-92,1%)	54,7±8,0	121,1±115,5
(Нр+, РФ-)	23 (43)	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
(Нр+)	54 (100)	15 (27,8%; 95% ДИ: 15,8-39,7%)	39 (72,2%; 95% ДИ: 60,3-84,2%)	53,4±10,6	115,2±106,6

Примечания: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор, Нр+ - наличие инфекции Нр. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

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

Патология	РА (Нр+; n=54)	РА (Нр+, РФ+; n=31)	РА (Нр+, РФ-; n=23)
Эрозии желудка	21	19	2
Язва желудка	6	5	1
Эрозии ДПК	1	1	0
Язва ДПК	2	2	0
Всего	30	27	3

Примечания: РА – ревматоидный артрит; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДПК – двенадцатиперстная кишка, Нр+ - наличие инфекции Нр.

Таблица 3 – Характеристика Hр-негативной группы обследованных лиц для оценки прогноза развития гастродуоденальных эрозий и язв по полу, возрасту и длительности заболевания (n=43)

Группы пациентов	Всего n (%)	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		мужчины n (%)	женщины n (%)		
(Hр-, РФ+)	24 (56)	5 (20,8%; 95% ДИ: 4,6-37,1%)	19 (79,2%; 95% ДИ: 62,9-95,4%)	52,1±8,0	122,0±117,5
(Hр-, РФ-)	19 (44)	8 (42,1%; 95% ДИ: 19,9-64,3%)	11 (57,9%; 95% ДИ: 35,7-80,1%)	50,9±12,4	106,2±95,1
(Hр-)	43 (100)	13 (30,2%; 95% ДИ: 16,5-44,0%)	30 (69,8%; 95% ДИ: 56,0-83,5%)	51,6±10,6	115,0±106,6

Примечания: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор, Hр- – отсутствие инфекции Hр. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

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

Патология	РА (Hр-; n=43)	РА (Hр-, РФ+; n=24)	РА (Hр-, РФ-; n=19)
Эрозии желудка	13	13	0
Язва желудка	4	3	1
Эрозии ДПК	0	0	0
Язва ДПК	1	1	0
Всего	18	17	1

Примечания: РА – ревматоидный артрит; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДПК – двенадцатиперстная кишка, Hр- – отсутствие инфекции Hр.

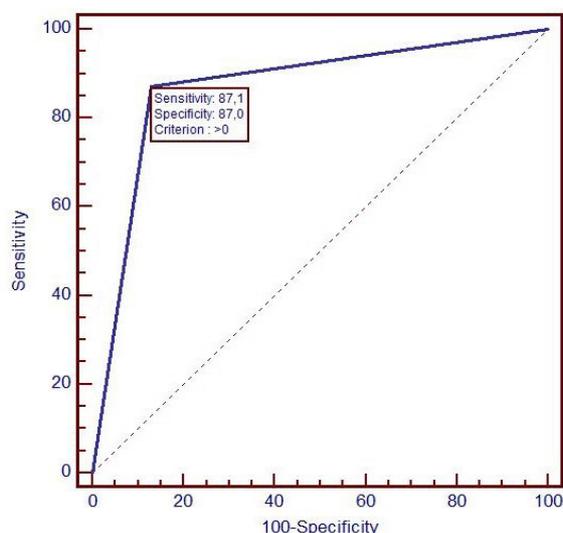


Рисунок 1 – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных Hр и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии.

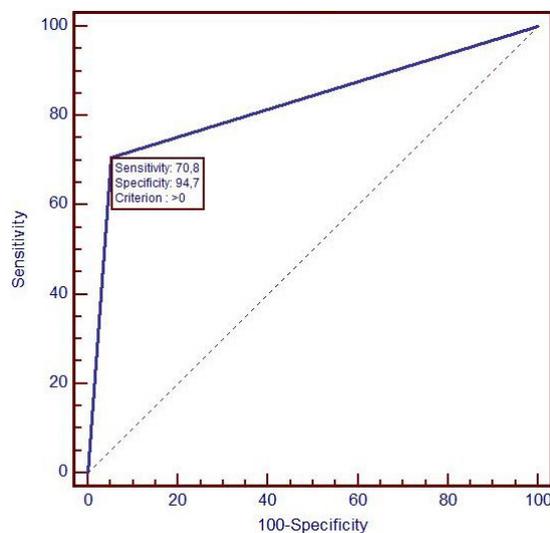


Рисунок 2 – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, неинфицированных Hр и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии.

В целях проведения анализа прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих

мелоксикам, были построены две отдельные модели: первая – для пациентов, инфицированных Hр, и вторая – для пациентов, неинфицированных

ных Нр. Модель, построенная для пациентов, инфицированных Нр и принимающих мелоксикам, демонстрирует хорошее качество по экспертной шкале (AUC=0,87; чувствительность 87,1; специфичность 87,0). ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов, инфицированных Нр и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии представлена на рисунке 1.

Модель, построенная для пациентов, неинфицированных Нр и принимающих мелоксикам, также демонстрирует хорошее качество по экспертной шкале (AUC=0,828; чувствительность 70,8; специфичность 94,7). ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов, неинфицированных Нр и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии представлена на рисунке 2.

При прогнозе возникновения эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным

артритом, инфицированных Нр и принимавших мелоксикам, при рассмотрении ревматоидного фактора в качестве неблагоприятного прогностического фактора, было установлено, что число истинно положительных прогнозов (ИП) составило 27 случаев, ложноположительных прогнозов (ЛП) – 4, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) – 3, истинно отрицательных прогнозов (ИО) – 20 случаев (табл. 5).

Результаты анализа прогностического фактора (наличие ревматоидного фактора) для прогноза развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, принимавших мелоксикам и инфицированных Нр, представлены в таблице 6. Как видно из результатов, представленных в таблице, наличие РФ достоверно повлияло на вероятность появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК при применении мелоксикама.

Среди пациентов, неинфицированных Нр и принимавших мелоксикам, в течение 4-8 лет число истинно положительных прогнозов (ИП)

Таблица 5 – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама у пациентов, инфицированных Нр (n=54; длительность наблюдения 4-8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и/или язвы имеются	27 ИП	3 ЛО	30
Эрозии и/или язвы отсутствуют	4 ЛП	20 ИО	24
Всего	31	23	54

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.

Таблица 6 – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) для прогноза появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК у пациентов, инфицированных Нр (n=54, P<0,01), принимавших мелоксикам, в течение 4-8 лет

Характеристика прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	90,0%	73,5-97,9%
Специфичность	83,3%	62,6-95,3%
Доля правильных прогнозов	87,0%	75,1-94,6%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	6,7	2,3-19,3
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,15	0,06-0,38
Отношение шансов	45,0	9,0-224,0

Примечания: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

составило 17 случаев, ложноположительных прогнозов (ЛП) – 7, ложноотрицательных прогнозов (ЛО) – 1, истинно отрицательных прогнозов (ИО) – 18 случаев (табл. 7).

Результаты анализа прогностического фактора (наличие ревматоидного фактора) для прогноза развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, принимавших мелоксикам и неинфицированных Нр, представлены в таблице 8. Как видно из представленной таблицы, наличие РФ также достоверно повлияло на вероятность появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама.

Обсуждение

Существуют работы, описывающие аналогичные явления. Так, A. Jafarzadeh et al. [12] установили, что *H.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

Таблица 7 – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама у пациентов, неинфицированных (n=43; длительность наблюдения 4-8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и/или язвы имеются	17 ИП	1 ЛО	18
Эрозии и/или язвы отсутствуют	7 ЛП	18 ИО	25
Всего	24	19	43

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.

Таблица 8 – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) для прогноза появления эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК в течение 4-8 лет при применении мелоксикама у пациентов, неинфицированных Нр (n=43, P<0,01)

Характеристика прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	94,4%	72,7-99,9%
Специфичность	72,0%	50,6-87,9%
Доля правильных прогнозов	70,8%	56,2-82,1%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	13,5	2,0-92,3
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,31	0,16-0,58
Отношение шансов	43,7	4,9-393,6

Примечания: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

инфекция *H. pylori* [13]. Известно, что уреазы, продуцируемая *H. pylori*, может стимулировать В-лимфоциты вырабатывать различные антитела, такие как IgM-RF, анти-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 антиядерных 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.

Заключение

1. Выявлены достоверные различия ($P < 0,01$) по частоте встречаемости эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом, принимавших мелоксикам, за 4-8 лет наблюдения как в группе инфицированных *H. pylori*, так и в группе неинфицированных *H. pylori* пациентов.

2. Установлены высокие показатели ($P < 0,01$) прогностического фактора (ревматоидный фактор) для прогноза появления эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих мелоксикам, в течение 4-8 лет в группе пациентов, инфицированных *H. pylori* и в группе пациентов, неинфицированных *H. pylori*.

3. Ревматоидный фактор может рассматриваться в качестве достоверного фактора риска появления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 4-8 лет у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов с ревматоидным ар-

тритом, принимающих мелоксикам ($P < 0,01$), без учета дополнительных факторов.

Литература

1. Ревматология : клин. рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
2. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / N. J. Kassebaum [et al.] // *Lancet*. – 2016 Oct. – Vol. 388, N 10053. – P. 1603–1658.
3. Гастроэнтерология : нац. рук. : крат. изд. / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 480 с.
4. НПВС-гастропатия при ревматоидном артрите / В. Р. Гриценгер [и др.] // Современная медицина: тенденции развития : материалы междунар. заоч. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2012. – С. 100-108.
5. Каратеев, А. Е. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // *Рос. мед. журн.* – 2006. – № 15. – С. 1073–1078.
6. Евсеев, М. А. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / М. А. Евсеев, И. М. Клишин // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 55–62.
7. Rainsford, K. D. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs / K. D. Rainsford, I. R. L. Kean, W. F. Kean // *Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases*. – Amsterdam : Elsevier, 2017. – P. 411–452.
8. Шептулин, А. А. Симптоматические гастродуоденальные язвы / А. А. Шептулин // *Мед. совет*. – 2015. – № 4. – С. 72–75.
9. Tytgad, G. N. The Sydney system: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis / G. N. Tytgad // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1991 May-Jun. – Vol. 6, N 3. – P. 223–234.
10. Медицина, основанная на доказательствах : пер. с англ. / Ш. Е. Страус [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.
11. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // *Наука и здравоохранение*. – 2017. – № 1. – С. 7–36.
12. Higher serum levels of rheumatoid factor and anti-nuclear antibodies in helicobacter pylori-infected peptic ulcer patients / A. Jafarzadeh [et al.] // *Oman. Med. J.* – 2013 Jul. – Vol. 28, N 4. – P. 264–269.
13. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease / S. Yamanishi [et al.] // *Infect. Immun.* – 2006 Jan. – Vol. 74, N 1. – P. 248–256.
14. Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with Helicobacter pylori urease through toll-like receptor 2 signaling / F. Kobayashi [et al.] // *Infect. Immun.* – 2011 Dec. – Vol. 79, N 12. – P. 4791–4801.
15. Rheumatoid factor, anti-nuclear antibody in ischemic heart disease: Acute versus chronic patients / A. Sedaghat [et al.] // *ARYA Atherosclerosis*. – 2014 Nov. – Vol. 10, N 6. – P.

305–310.

16. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent

risk factor for ischaemic heart disease in men / C. J. Edwards [et al.] // Heart. – 2007 Oct. – Vol. 93, N 10. – P. 1263–1267.

Поступила 20.06.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

References

1. Nasonov EL, red. Rheumatology: klin rekomendatsii. 2-e izd ispr i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ.)
2. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 dis-eases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct;388(10053):1603-1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
3. Ivashkin VT, Lapin TL, red. Gastroenterology: nats ruk: krat izd. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2012. 480 p. (In Russ.)
4. Gritsenko VR, Lipatova TE, Gubanova GV, Khaybekova TV, Dudaeva NG, Petrova VD, i dr. NSAIDs-gastropathy in rheumatoid arthritis. V: Sovremennaia meditsina: tendentsii razvitiia: materialy mezhdunar zaoch nauch-prakt konf. Novosibirsk, RF; 2012. P. 100-8. (In Russ.)
5. Karateev AE, Nasonov EL. NSAIDs - associated pathology of the gastrointestinal tract: the real state of Affairs in Russia. Ros Med Zhurn. 2006;(15):1073-8. (In Russ.)
6. Evseev MA, Klishin IM. The effectiveness of anti-secretory therapy with proton pump inhibitors in gastroduodenal ulcerative bleeding. Ros Zhurn Gastroenterologii i Hepatologii Koloproktologii. 2010;20(3):55-62. (In Russ.)
7. Rainsford KD, Kean IRL, Kean WF. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs. In: Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier; 2017. P. 411-52. doi: 10.1016/B978-0-444-63707-9.00023-4
8. Sheptulin AA. Symptomatic gastroduodenal ulcers. Med Sovet. 2015;(4):72-5. (In Russ.)
9. Tytgad GN. The Sydney system: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. J Gastroenterol Hepatol. 1991 May-Jun;6(3):223-34.
10. Straus ShE, Richardson S, Glatseyo P, Kheyns RB. Evidence-based medicine: per s angl. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 320 p. (In Russ.)
11. Grzhibovskiy AM, Ivanov SV, GorbatoVA MA. Correlation data analysis using STATISTICA and SPSS software. Nauka Zdravookhranenie. 2017;(1):7-36. (In Russ.)
12. Jafarzadeh A, Nemati M, Rezayati MT, 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 Jul;28(4):264-9. doi: 10.5001/omj.2013.74.
13. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, Shimizu M, Kamiya S, Nagata K, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease. Infect Immun. 2006 Jan;74(1):248-56. doi: 10.1128/IAI.74.1.248-256.2006
14. Kobayashi F, Watanabe E, Nakagawa Y, Yamanishi 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 Dec;79(12):4791-801. doi: 10.1128/IAI.05808-11
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 Atheroscler. 2014 Nov;10(6):305-10.
16. Edwards CJ, Syddall H, Goswami R, Goswami P, Dennison EM, Arden NK, et al. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease in men. Heart. 2007 Oct;93(10):1263-7. doi: 10.1136/hrt.2006.097816

Submitted 20.06.2018

Accepted 06.08.2018

Сведения об авторах:

Павлюков Р.А. – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Pavlyukov R.A. - postgraduate of the Chair of General & Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Konorev M.R. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of General & Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: roman377@email.cz – Павлюков Роман Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General & Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: roman377@email.cz – Roman A. Pavlyukov.