

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.72-002.77:615.276:[616.33/.342-002.446]

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.3.58>**Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев, М. В. Сазонов**

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ (ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ) ПРИ ПРИЕМЕ МЕЛОКСИКАМА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

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

*Целью данного исследования было прогнозирование вероятности развития нежелательных лекарственных реакций (эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки) у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии мелоксикамом. В исследование было включено 160 пациентов с диагнозом ревматоидный артрит, которые при наличии болевого синдрома принимали мелоксикам длительно – более 3 раз в неделю на протяжении более 3 месяцев. Длительность наблюдения составила от 4 до 8 лет. Обследуемые были распределены на подгруппы с учетом наличия ревматоидного фактора и инфицирования *Helicobacter pylori*. Анализ данных показал, что у пациентов с серопозитивной формой ревматоидного артрита существенно чаще развивались эрозивные и язвенные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне терапии мелоксикамом, в сравнении с пациентами с серонегативным ревматоидным артритом. Кроме того, установлено, что ревматоидный фактор является надежным прогностическим показателем для предсказания риска развития нежелательных реакций (гастродуоденальных эрозий и язв) на фоне терапии мелоксикамом для купирования болевого синдрома, независимо от наличия инфекции *Helicobacter pylori*. В общей группе пациентов характеристики ревматоидного фактора как прогностического индикатора составили: чувствительность 93,9%, специфичность 86,1% и доля правильных прогнозов 89,4%. Сделан вывод, что ревматоидный фактор является достоверным прогностическим показателем для предсказания развития нежелательных реакций (гастродуоденальных язв и эрозий) у пациентов с ревматоидным артритом на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (мелоксикам) в качестве симптоматической терапии независимо от наличия инфекции *Helicobacter pylori*.*

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоимунное) заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Распространенность этого заболевания в развитых странах составляет от 0,5 до 2% от общего количества населения [2, 3]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко

применяются для купирования болевого синдрома при РА, однако их использование, особенно длительное, связано с риском поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), объединяемых понятием НПВП-гастропатии [4–8]. Широко известно, что НПВП угнетают синтез простагландинов, из-за чего защитные свойства слизистой оболочки желудка ослабевают, делая ее уязвимой перед воздействием соляной кислоты и пепсина. В результате этого может развиваться гастропатия, которая нередко представляет серьезную угрозу для жизни [9, 10].

Цель исследования – прогнозирование вероятности развития нежелательных реакций (эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки) у пациентов с РА на фоне приема мелоксикама в качестве симптоматической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 160 пациентов, проходивших стационарное лечение в период с 2010 по 2018 год. Критерии включения в исследование: пациенты с диагнозом ревматоидный артрит (РА) в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010) [11], болевой синдром, требующий применения мелоксикама в дозе 15 мг в сутки более 3 раз в неделю на протяжении более 3 месяцев; пациенты, не имевшие ранее эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при эндоскопическом методе исследования; пациенты, не имевшие факторов риска развития нежелательной реакции – гастропатии, к которым относят заболевания, сопровождающиеся синдромом недостаточности кровообращения; прием некоторых лекарственных препаратов (НПВП в высокой дозе, одновременный прием нескольких НПВП, прием антикоагулянтов, прием препаратов, обладающих гастротоксическим действием); наличие почечной или печеночной недостаточности; курящие пациенты и злоупотребляющие алкоголем; пациенты не старше 65 лет.

Пациенты исключались из исследования в случае отказа от повторного эндоскопического обследования либо при прекращении участия по собственному желанию. Период наблюдения за каждым участником составил от 4 до 8 лет. В течение этого времени пациенты проходили плановые фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), первая из которых проводилась при включении в исследование. В ходе наблюдения из общего числа 160 участников были исключены 9 человек (5,9%) – 7 с серопозитивной формой РА и 2 с серонегативной – по причине несоблюдения протокола, а именно отказа от повторного эндоскопического контроля верхних отделов ЖКТ. Таким образом, доля завершивших исследование составила 94,1%. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $53,5 \pm 10,2$ года (в диапазоне от 18 до 64 лет), медиана –

56 лет (межквартильный размах: 50–61). Из общего числа обследованных 39 были мужчины, 112 – женщины. Для анализа была проведена стратификация пациентов по наличию ревматоидного фактора (РФ): группа 1 (РФ+; серопозитивный РА) – 73 пациента, группа 2 (РФ-; серонегативный РА) – 78 пациентов. Все участники на протяжении периода наблюдения получали стандартную базисную терапию метотрексатом в дозе 12,5 мг еженедельно, а также мелоксикам в суточной дозировке 15 мг, при наличии болевого синдрома, длительно – более трех раз в неделю в течение более трех месяцев) [10]. Во время лечения пациенты постоянно не принимали лекарственные препараты, обладающие гастропротективным действием.

Обработку результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Значения $P < 0,05$ считались достоверными [12].

При проведении ROC-анализа и определения AUC (площади под кривой) было использовано программное обеспечение MedCalc Statistics 15.8. РФ рассматривался как бинарная переменная, где 1 соответствовало серопозитивному статусу пациента, а 0 – серонегативному. Зависимая переменная также имела бинарную форму: 1 означало наличие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а 0 – их отсутствие.

Для проверки статистической значимости различий между сравниваемыми группами в таблице сопряженности применялся точный тест Фишера.

При последующей статистической обработке данных определяли диагностические характеристики РФ как прогностического индикатора риска формирования эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов РА, получающих мелоксикам. В частности, рассчитывались следующие показатели: чувствительность, специфичность, общая точность прогноза, относительный риск развития осложнений у серопозитивных пациентов, а также соотношение шансов прогнозируемого неблагоприятного исхода [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение периода наблюдения, охватившего 151 пациента с РА, получавшего терапию мелоксикамом, у 86 человек

(57,0%; 95% доверительный интервал (ДИ): 49,1–64,9%) к завершению наблюдения не было выявлено признаков гастродуоденальных эрозий или язв. Напротив, у 65 пациентов (43,0%; 95% ДИ: 35,2–50,9%) в течение 4–8 лет на фоне терапии мелоксикамом выявлены гастродуоденальные эрозии и язвы. Однако 24 из них (36,9%; 95% ДИ: 25,2–48,7%) не испытывали желудочно-кишечных расстройств, таких как

боль или диспепсия. Эрозии желудка были диагностированы у 44 пациентов (29,1%; 95% ДИ: 21,9–36,4%), язвы желудка – у 10 пациентов (6,6%; 95% ДИ: 2,7–10,6%), эрозии ДПК – у 7 пациентов (4,6%; 95% ДИ: 1,3–8,0%) и язвы ДПК – у 4 пациентов (3,0%; 95% ДИ: 0,01–5,2%). Характеристики данных групп по полу, возрасту и длительности заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика общей группы обследованных лиц по полу, возрасту и длительности заболевания (n = 151)

Группы пациентов	Всего, n (%)	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)		
1 группа (РФ+)	73 (48)	19 (26,0%; 95% ДИ: 16,0–36,1%)	54 (74,0%; 95% ДИ: 63,9–84,0%)	55,4 ± 7,1	105,3 ± 94,5
2 группа (РФ-)	78 (52)	20 (25,6%; 95% ДИ: 16,0–35,3%)	58 (74,4%; 95% ДИ: 64,7–84,1%)	51,6 ± 12,2	95,1 ± 79,4
Общая группа	151 (100)	39 (25,8%; 95% ДИ: 18,9–32,8%)	112 (74,1%; 95% ДИ: 67,2–81,2%)	53,5 ± 10,2	100,0 ± 86,9

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

Из группы пациентов (n = 73) с серопозитивным РА на фоне терапии мелоксикамом в течение периода наблюдения у 61 пациента (83,6%; 95% ДИ: 75,1–92,1%) развились эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны. В то же время

только у 4 (5,1%; 95% ДИ: 0,01–10,0%) из 78 пациентов с серонегативным РА, получавших лечение по той же схеме в течение того же периода времени, были диагностированы эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны (таблица 2).

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

Патология	РА (n = 151)	РА (РФ+; n = 73)	РА (РФ-; n = 78)
Эрозии желудка	44	41	3
Язва желудка	10	9	1
Эрозии ДПК	7	7	0
Язва ДПК	4	4	0
Всего	65	61	4

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

В ходе оценки взаимосвязи между присутствием ревматоидного фактора и выявлением эрозивно-язвенных изменений в гастродуоденальной области был рассчитан коэффициент корреляции Кендалла, который составил $\tau = 0,792$ (95% доверительный интервал: 0,660–0,875; $P < 0,01$), что указывает на выраженную степень положительной корреляции между указанными признаками.

С учетом того, что наличие инфекции

Helicobacter pylori (*H. pylori*, *Hp*) может оказывать влияние на интерпретацию полученных результатов, у 110 пациентов (72,8% всей выборки) было проведено ФЭГДС с забором биоптатов для последующего выявления инфекции *Hp*. В данной подгруппе находились 59 пациентов с серопозитивной формой РА и 51 пациент с серонегативным вариантом заболевания. Сводные характеристики указанных групп приведены в таблице 3.

Таблица 3. – Характеристика группы пациентов, обследованных на наличие инфекции *Hp* по полу, возрасту и длительности заболевания (n = 97)

Группы пациентов	Всего, n	Пол		Возраст (годы)	Длительность заболевания (месяцы)
		Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)		
(<i>Hp</i> +, РФ+)	33	7 (21,2%; 95% ДИ: 7,3–35,2%)	26 (78,8%; 95% ДИ: 64,8–92,7%)	55,6 ± 5,7	110,6 ± 106,8
(<i>Hp</i> +, РФ-)	28	8 (28,6%; 95% ДИ: 11,8–45,3%)	20 (71,4%; 95% ДИ: 54,7–88,2%)	52,6 ± 12,7	88,6 ± 77,9
(<i>Hp</i> -, РФ+)	26	5 (19,2%; 95% ДИ: 4,1–34,4%)	21 (80,8%; 95% ДИ: 65,6–95,9%)	54,4 ± 8,9	110,7 ± 88,7
(<i>Hp</i> -, РФ-)	23	8 (34,8%; 95% ДИ: 15,3–54,3%)	15 (65,2%; 95% ДИ: 45,8–84,7%)	50,4 ± 13,4	118,2 ± 99,3

Примечание: РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал; *Hp*+ – наличие инфекции *Hp*; *Hp*- – отсутствие инфекции *Hp*. Длительность заболевания представлена на момент включения в исследование.

Частота развития НПВП-ассоциированной гастропатии у пациентов с РА, инфицированных *Hp* на фоне терапии мелоксикамом, представлена в таблице 4.

Таблица 4. – Частота развития НПВП-ассоциированной гастропатии у пациентов с РА, инфицированных *Hp*, на фоне терапии мелоксикамом

	РФ+	РФ-	Всего
Эрозии и язвы имеются	29 (87,9%; 95% ДИ: 76,7–99,0%)	3 (10,7%; 95% ДИ: 0,01–22,2%)	32
Эрозии и язвы отсутствуют	4 (12,1%; 95% ДИ: 1,0–23,3%)	25 (89,3%; 95% ДИ: 77,8–99,9%)	29
Всего	33	28	61

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор.

Среди пациентов с выявленной *H. pylori* (n = 61) была проанализирована взаимосвязь между наличием РФ и развитием эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ. Расчет коэффициента корреляции Кендалла показал: $\tau = 0,770$ (95% ДИ: 0,589–0,901; $P < 0,01$), что ука-

зывает на выраженную положительную зависимость между данными признаками.

Показатели частоты развития гастропатии, ассоциированной с приемом НПВП, у пациентов с РА без инфекции *H. pylori*, принимавших мелоксикам, приведены в таблице 5.

Таблица 5. – Частота развития НПВП-ассоциированной гастропатии у пациентов с РА, неинфицированных *Hp*

	РФ+	РФ-	Всего
Эрозии и язвы имеются	19 (73,1%; 95% ДИ: 56,0–90,1%)	1 (4,4%; 95% ДИ: 0,01–12,7%)	20
Эрозии и язвы отсутствуют	7 (26,9%; 95% ДИ: 9,9–43,0%)	22 (95,7%; 95% ДИ: 87,3–99,9%)	29
Всего	26	23	49

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; РФ+ – положительный ревматоидный фактор; РФ- – отрицательный ревматоидный фактор; ДИ – доверительный интервал.

Анализ корреляции между наличием ревматоидного фактора и признаками эрозивно-язвенного поражения у данной категории пациентов показал: коэффициент $\tau = 0,698$ (95% ДИ: 0,508–0,849; $P < 0,01$), что свидетельствует о достоверной и статисти-

чески значимой связи.

Для определения возможного использования РФ в качестве прогностического фактора риска развития нежелательной реакции (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны) при приеме мелоксика-

ма у пациентов с ревматоидным артритом был выполнен анализ Receiver Operating Characteristic (ROC). При выполнении ROC-анализа РФ был определен в качестве независимой переменной, зависимая переменная – наличие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Площадь под кривой (AUC) составила 0,899; чувствительность прогноза – 93,8%; специфичность прогноза – 86,0%. ROC-кривая анализа прогноза появления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны по результатам одновариантной (РФ) логистической регрессии представлена на рисунке 1.

Для оценки характеристик РФ в качестве неблагоприятного прогностического фактора риска развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны на фоне терапии мелоксикамом была составлена таблица 2 x 2. При статистическом анализе данной таблицы точный критерий Фишера составил $P < 0,001$ (таблица 6).

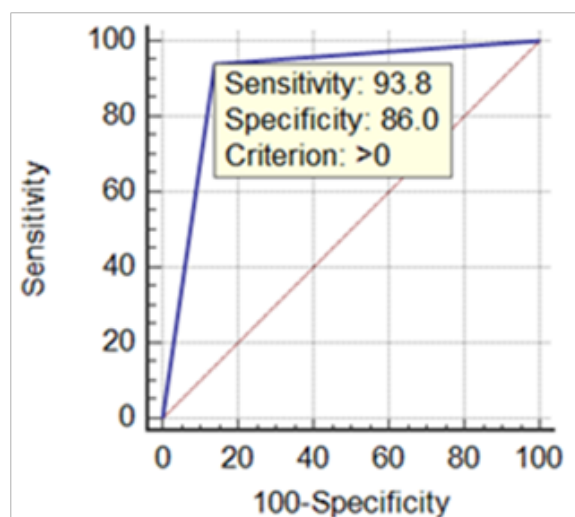


Рисунок 1. – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с РА по результатам одновариантной (ревматоидный фактор) логистической регрессии

Таблица 6. – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) развития нежелательных реакций (появление эрозий и язв желудка и ДПК) при применении мелоксикама (n = 151; длительность наблюдения 4–8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и язвы имеются	61 ИП	4 ЛО	65
Эрозии и язвы отсутствуют	12 ЛП	74 ИО	86
Всего	73	78	151

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.

Анализ влияния прогностического показателя (наличия РФ) на риск развития эрозий и язв в гастродуоденальной зоне у

пациентов, получающих мелоксикам, приведен в таблице 7. Согласно данным, представленным в таблице 7, присутствие РФ

Таблица 7. – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) развития нежелательных реакций (появление эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК) в течение 4–8 лет при применении мелоксикама (n = 151, $P < 0,01$)

Характеристики прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	93,9%	85,0–98,3%
Специфичность	86,1%	76,9–92,6%
Доля правильных прогнозов	89,4%	83,4–93,8%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	16,3	6,2–42,6
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,06	0,02–0,16
Отношение шансов	94,0	28,9–306,4

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

существенно повышало вероятность появления эрозивно-язвенных изменений при использовании мелоксикама.

Для того, чтобы исключить возможные искажения характеристик выявленного прогностического фактора риска, вносимые вероятным наличием инфекции *Hp* у некоторых пациентов на фоне терапии мелоксикамом, при анализе результатов были построены две отдельные модели: первая – для пациентов, имевших положительный результат на наличие инфекции *Hp*, и вторая – для пациентов, имевших отрицательный результат на наличие инфекции *Hp*. Показатель площади под

ROC-кривой (AUC) для модели, построенной для пациентов, имевших положительный результат на наличие инфекции *Hp* на фоне терапии мелоксикамом, составил 0,884 (чувствительность 90,6; специфичность 86,2). Данная ROC-кривая представлена на рисунке 2.

При построении модели для пациентов, имевших отрицательный результат теста на наличие инфекции *Hp* на фоне терапии мелоксикамом оказалось, что площадь под кривой составила 0,854; чувствительность – 95,0; специфичность – 75,9. Данная ROC-кривая представлена на рисунке 3.

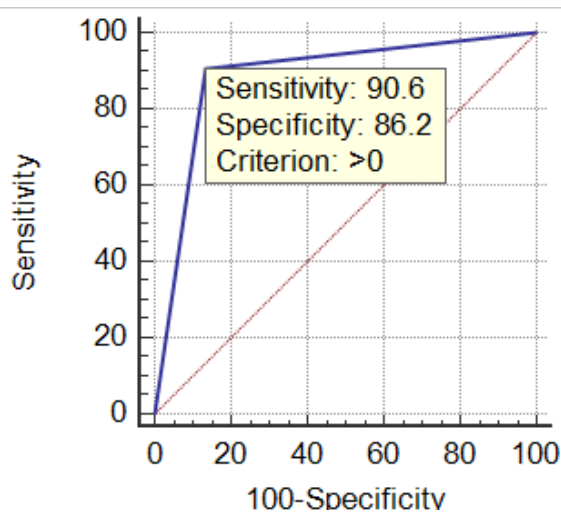


Рисунок 2. – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, инфицированных *Hp* и принимающих мелоксикам, по результатам одновариантной (РФ) логистической регрессии

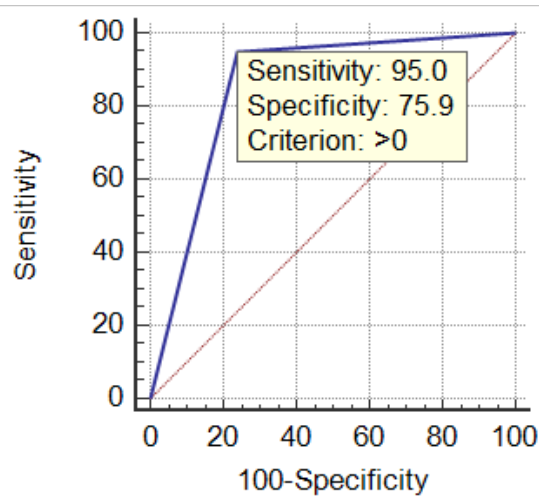


Рисунок 3. – ROC-кривая прогнозирования развития эрозий и язв желудка и ДПК у пациентов с ревматоидным артритом, неинфицированных *Hp* на фоне терапии мелоксикамом, по результатам одновариантной (РФ) логистической регрессии

При анализе таблицы сопряженности для пациентов с РА на фоне терапии мелоксикамом с положительным результатом на наличие инфекции *Hp*, при рассмотрении РФ в качестве неблагоприятного прогностического фактора, точный критерий Фишера составил $P < 0,001$ (таблица 8).

В таблице 9 представлены данные, отражающие прогностическую ценность ревматоидного фактора в оценке вероятности развития нежелательных гастроудоденальных осложнений (эрозий и язв) у пациентов с РА, принимающих мелок-

сикам и инфицированных *H. pylori*. Как следует из приведённых результатов, наличие РФ достоверно ассоциировано с повышенным риском формирования эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК на фоне проводимого лечения.

Для пациентов с РА, имевших отрицательный результат на наличие инфекции *Hp* на фоне терапии мелоксикамом, была составлена таблица 2 x 2. При анализе таблицы сопряженности точный критерий Фишера составил $P < 0,001$ (таблица 10).

Таблица 8. – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) для прогноза появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама у пациентов, инфицированных *Hp* (n = 61; длительность наблюдения 4–8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и язвы имеются	29 ИП	3 ЛО	32
Эрозии и язвы отсутствуют	4 ЛП	25 ИО	29
Всего	33	28	61

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 9. – Основные характеристики прогностического фактора (РФ+) развития нежелательных реакций (появление эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК) у пациентов, инфицированных *Hp* (n = 61, P < 0,01), принимавших мелоксикам

Характеристики прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	90,6%	75,0–98,0%
Специфичность	86,2%	68,3–96,1%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	8,2	2,8–24,1
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,12	0,04–0,36
Отношение шансов	60,4	12,3–296,2

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

Таблица 10. – Определение операционных характеристик прогностического фактора (РФ) появления эрозий и язв желудка и ДПК при применении мелоксикама у пациентов, неинфицированных *Hp* (n = 49; длительность наблюдения 4–8 лет)

Наличие РФ	Прогноз (определение ревматоидного фактора)		Всего
	Неблагоприятный (РФ+)	Благоприятный (РФ-)	
Эрозии и язвы имеются	19 ИП	1 ЛО	20
Эрозии и язвы отсутствуют	7 ЛП	22 ИО	29
Всего	26	23	49

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.

В таблице 11 представлены данные, отражающие прогностическую ценность РФ в оценке вероятности развития нежелательных гастроудоденальных осложнений (эрозий и язв) у пациентов с ревматоидным артритом, получающих терапию мелоксикамом и при отсутствии инфекции *Helicobacter pylori*. Как следует из приведенных результатов, наличие РФ достоверно ассоциировано с повышенным риском формирования эрозивно-язвенных

поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне проводимого лечения.

Таким образом, наличие РФ является достоверным прогностическим фактором риска развития эрозивно-язвенных поражений гастроудоденальной зоны у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии мелоксикамом на протяжении 4–8 лет, вне зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori* у данных пациентов.

Таблица 11. – 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 *Hp* (n = 49, P < 0,01)

Характеристика прогностического фактора	РФ+	95% ДИ
Чувствительность	95,0%	75,1–99,9%
Специфичность	75,9%	56,5–89,7%
Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	16,8	2,4–115,9
Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	0,06	0,01–0,41
Отношение шансов	59,7	6,7–530,0

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

Взаимодействие механизмов, ответственных за более частое образование эрозий и язв гастродуоденальной зоны у пациентов с серопозитивным РА на фоне терапии мелоксикамом, по сравнению с пациентами с серонегативным РА на фоне терапии мелоксикамом, до конца не изучено. Предполагается, что РА является одним из факторов, способствующих развитию вторичного васкулита, в том числе в верхних отделах слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что приводит к снижению ее защитных функций [14, 15]. Вовлечение мелких сосудов ЖКТ приводит к множественным ишемическим язвам, которые в дальнейшем могут перфорировать. Прием НПВП усугубляет негативное влияние заболевания на слизистую оболочку ЖКТ, что увеличивает риск развития эрозий и язв в верхних отделах ЖКТ [16]. Показательно, что у серопозитивных пациентов с РА могут наблюдаться более выраженные эрозивные поражения суставов и внесуставные проявления, такие как ревматоидные узелки и васкулит, чем у серонегативных пациентов [17–20]. Следовательно, предполагают, что титр РФ влияет на степень воспаления в стенках сосудов слизистой оболочки желудка и ДПК и увеличивает вероятность появления эрозивно-язвенных дефектов гастродуоденальной зоны [21]. У пациентов с РА титр РФ может рассматриваться как индикатор тяжелого заболевания с выраженным вовлечением активации В-клеток [22, 23]. Различные клинические испытания с использованием истощения В-клеток подтверждают концепцию о том, что гуморальный иммунитет играет значительную роль в те-

чении заболевания, о чем свидетельствует повышенная продукция ревматоидного фактора [24–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены различия (P < 0,01) по частоте встречаемости нежелательной реакции (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны) у пациентов с серопозитивным (83,6%; 95% ДИ: 75,1–92,1%) и серонегативным (5,1%; 95% ДИ: 0,01–10,0%) РА на фоне терапии мелоксикамом в течение 4–8 лет.

2. РФ в качестве прогностического фактора риска развития нежелательной реакции (эрозии и язвы слизистой оболочки гастродуоденальной зоны) у пациентов с РА при приеме мелоксикама в течение 4–8 лет обладает высокими прогностическими показателями (чувствительность прогноза – 93,9%, специфичность прогноза – 86,1%, доля правильных прогнозов – 89,4%; P < 0,01).

3. У пациентов с серопозитивным РА на фоне терапии мелоксикамом в течение 4–8 лет относительный риск развития нежелательной реакции (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны) составляет 16,3 (95% ДИ 6,2–42,6).

4. Ревматоидный фактор может быть расценен как надежный предиктор риска развития нежелательных реакций в виде эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматоидным артритом, получающих мелоксикам в качестве симптоматического лечения при наблюдении в течение 4–8 лет. Прогностическая точность модели подтверждается значением площади под ROC-кривой (AUC = 0,899; P < 0,01).

SUMMARY

R. A. Pavlyukov, M. R. Konorev,
M. V. Sazonov

**PREDICTION OF RISK OF ADVERSE
REACTIONS DEVELOPMENT
(GASTRODUODENAL EROSIONS
AND ULCERS) IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS TAKING
MELOXICAM**

This research aimed at prediction of the likelihood of developing adverse drug reactions (erosions and stomach and duodenal ulcers) –in patients with rheumatoid arthritis undergoing meloxicam treatment. The research included 160 patients with confirmed rheumatoid arthritis who took meloxicam for a long period of time while having painful syndrome more than 3 times a week for more than 3 months. The duration of monitoring made 4 to 8 years. The participants were categorized into subgroups based on the presence of rheumatoid factor and *Helicobacter pylori* infection. The data results showed that patients with seropositive rheumatoid arthritis compared to the patients with seronegative rheumatoid arthritis had a significantly higher development of erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum when taking meloxicam. In addition, rheumatoid factor was found to be a reliable prognostic marker for predicting the risk of adverse reactions (gastroduodenal erosions and ulcers) against the background of meloxicam therapy for pain relief regardless of the presence of *Helicobacter pylori* infection. In the total group of patients the characteristics of rheumatoid factor as a prognostic indicator were: sensitivity 93.9%, specificity 86.1% and proportion of correct predictions 89.4%. It was concluded that the rheumatoid factor is a reliable prognostic indicator for predicting the development of adverse reactions (gastroduodenal ulcers and erosions) in patients with rheumatoid arthritis while taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam) as symptomatic therapy regardless of the presence of *Helicobacter pylori* infection.

Keywords: rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, meloxicam, adverse reactions, erosions, ulcers, stomach, duodenum.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими

заболеваниями / Н. А. Мартусевич, Н. Ф. Сорока, Т. Д. Тябут [и др.] // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 389–424.

2. Насонов, Е. Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Е. Л. Насонов, З. С. Алекберова, Е. А. Галушко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 448 с.

3. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. – 2018. – Vol. 392, N 10159. – P. 1859–1922. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.

4. Гастроэнтерология. Национальное руководство : краткое изд. / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 464 с.

5. Emergent complications of rheumatoid arthritis / S. Berman, J. Bucher, A. Koyfman, B. J. Long // The Journal of emergency medicine. – 2022. – Vol. 55, N 5. – P. 647–658. – DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.07.030.

6. Craig, E. Gastrointestinal and hepatic disease in rheumatoid arthritis / E. Craig, L. C. Capelli // Rheumatic diseases clinics of North America. – 2018. – Vol. 44, N 1. – P. 89–111. – DOI: 10.1016/j.rdc.2017.09.005.

7. Tai, F. W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract / F. W. Tai, M. T. McAlindon // Clinical medicine. – 2021. – Vol. 21, N 2. – P. 131–134. – DOI: 10.7861/clinmed.2021-0039.

8. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: a narrative review / R. Sohail, M. Mathew, K. K. Patel [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, N 4. – P. 11–16. – DOI: 10.7759/cureus.37080.

9. Rainsford, K. D. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs / K. D. Rainsford, I. R. Kean, W. F. Kean // Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases / ed.: M. Ramos-Casals [et al.]. – Amsterdam : Elsevier. – 2017. – P. 411–452.

10. Gastroduodenal disorders / V. Stanghelli, F. K. Chan, W. L. Hasler [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, N 6. – P. 1380–1392. – DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.

11. Kay, J ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria / J. Kay, K. S. Upchurch // Rheumatology. – 2012. – Vol. 51, N 6. – P. 5–9. – DOI: 10.1093/rheumatology/kes279.

12. Страус, Ш. Е. Медицина, основанная на доказательствах / Ш. Е. Страус. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 320 с.

13. 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.

14. Rheumatoid vasculitis in 2023: Changes and challenges since the biologics era / P. Mertz, C. Wollenschlaeger, F. Chasset [et al.] // *Autoimmunity reviews*. – 2023. – Vol. 22, N 9. – P. 103–131. – DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103391.

15. ANCA-associated vasculitis in patients with rheumatoid arthritis : A single-center cohort study / D. Bolotin, C. O'Brien, V. K. Ranganath, T. A. Kermani // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – 2025. – Vol. 71. – Art. 152648. – DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152648.

16. Cojocar, M. New insight into the rheumatoid vasculitis / M. Cojocar, I. M. Cohocar, B. Chico // *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne*. – 2015. – Vol. 53, N 2. – P. 128–132. – DOI: 10.1515/rjim-2015-0017.

17. Incidence and predisposing factors of extra-articular manifestations in contemporary rheumatoid arthritis / L. Ljung, E. Jönsson, J. Franklin [et al.] // *European journal of internal medicine*. – 2024. – Vol. 126. – P. 95–101. – DOI: 10.1016/j.ejim.2024.04.026.

18. Pathogenesis of extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis – a comprehensive review / J. Mitrovic, S. Hrkac, J. Tecer [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, N 5. – P. 1262. – DOI: 10.3390/biomedicines11051262.

19. Cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis: diagnosis and treatment / M. J. Diaz, N. Natarelli, A. Wei [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2023. – Vol. 13, N 10. – P. 1479. – DOI: 10.3390/jpm13101479.

20. High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease / A. Tyker, I. B. Ventura, C. T. Lee [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 22821. – DOI: 10.1038/s41598-021-02066-9.

21. Kishore, S. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace / S. Kishore, L. Maher, V. Majithia // *Current rheumatology reports*. – 2017. – Vol. 19, N 7. – P. 39. – DOI: 10.1007/s11926-017-0667-3.

22. Rheumatoid factor titer as an indicator of the risk of rheumatoid arthritis activity: Dose-effect analysis with the restricted cubic spline model / X. C. Peng, R. Yin, L. P. Luo [et al.] // *Journal of inflammation research*. – 2024. – P. 10699–10709. – DOI: 10.2147/JIR.S488605.

23. High-Titer Rheumatoid Factor is Associated with Worse Clinical Outcomes and Higher Needs for Advanced Therapies in Rheumatoid Arthritis Under Real-Life Conditions / V. D. R. Oliveira, A. P. Reis, C. V. Brenol [et al.] // *Rheumatology and therapy*. – 2025. – Vol. 12, N 1. – P. 123–136. – DOI: 10.1007/s40744-024-00730-w.

24. B Cells in Rheumatoid Arthritis : Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects / F. Wu, J. Gao, J. Kang [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 750–753. – DOI:

10.3389/fimmu.2021.750753.

25. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naïve repertoire consistent with defects in B-cell tolerance / Y. Wang, K. A. Lloyd, I. Melas [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 19995. – DOI: 10.1038/s41598-019-56279-0.

26. Autoreactive B cells in rheumatoid arthritis include mainly activated CXCR3+ memory B cells and plasmablasts / S. Reijm, J. C. Kwekkeboom, N. J. Blomberg [et al.] // *JCI insight*. – 2023. – Vol. 8, N 20. – P. e172006. – DOI: 10.1172/jci.insight.172006.

REFERENCES

1. Martusevich NA, Soroka NF, Tiabut TD, Rudoi AS, Kunder EV, Rudenko EV, i dr. National guidelines for the treatment and management of patients with rheumatic diseases. Retsept. 2021;24(3):389–424. (In Russ.)

2. Nasonov EL, Alekberova ZS, Galushko EA. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2020. 448 s. (In Russ.)

3. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859–922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3

4. Ivashkin VT, Lapina TL, redaktery. Gastroenterology. National Guidelines: kratkoe izd. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2018. 464 s. (In Russ.)

5. Berman S, Bucher J, Kozyfman A, Long BJ. Emergent complications of rheumatoid arthritis. *J Emerg Med*. 2022;55(5):647–58. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.07.030

6. Craig E, Capelli LC. Gastrointestinal and hepatic disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):89–111. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.005

7. Tai FW, McAlindon MT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):131–4. doi: 10.7861/clinmed.2021-0039

8. Sohail R, Mathew M, Patel KK, Reddy SA, Haider Z, Naria M, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastro-protective NSAIDs on the gastrointestinal tract: a narrative review. *Cureus*. 2023;15(4):11–6. doi: 10.7759/cureus.37080

9. Rainsford KD, Kean IR, Kean WF. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs. In: Ramos-Casals M, Khamashta M, Brito-Zeron P, Rodes J, editors. *Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2017. p. 411–52

10. Stanghelli V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–

92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
11. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):5–9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279
12. Straus Sh. E. Evidence-based medicine. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2010. 320 s. (In Russ.)
13. Grzhibovskii AM, Ivanov SV, Gorbatoва MA. Correlation analysis of data using STATISTICA and SPSS software. *Nauka i zdravookhranenie*. 2017;(1):7–36. (In Russ.)
14. Mertz P, Wollenschlaeger C, Chasset F, Dima A, Arnaud L. Rheumatoid vasculitis in 2023: Changes and challenges since the biologics era. *Autoimmun Rev*. 2023;22(9):103–31. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103391
15. Bolotin D, O'Brien C, Ranganath VK, Kermani TA. ANCA-associated vasculitis in patients with rheumatoid arthritis: A single-center cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2025;71(Art. 152648). doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152648
16. Cojocar M, Cohocar IM, Chico B. New insight into the rheumatoid vasculitis. *Rom J Intern Med*. 2015;53(2):128–32. doi: 10.1515/rjim-2015-0017
17. Ljung L, Jönsson E, Franklin J, Berglin E, Lundquist A, Rantapaa-Dahlqvist S. Incidence and predisposing factors of extra-articular manifestations in contemporary rheumatoid arthritis. *Eur J Intern Med*. 2024;126:95–101. doi: 10.1016/j.ejim.2024.04.026
18. Mitrovic J, Hrkac S, Tecer J, Golob M, Rosaves AL, Mitrovic HK, et al. Pathogenesis of extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis—a comprehensive review. *Biomedicines*. 2023;11(5):1262. doi: 10.3390/biomedicines11051262
19. Diaz MJ, Natarelli N, Wei A, Rechdan M, Botto E, Tran JT, et al. Cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis: diagnosis and treatment. *J Pers Med*. 2023;13(10):1479. doi: 10.3390/jpm13101479
20. Tyker A, Ventura IB, Lee CT, Strykowski R, Garcia N, Guzy R, et al. High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):22821. doi: 10.1038/s41598-021-02066-9
21. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(7):39. doi: 10.1007/s11926-017-0667-3
22. Peng XC, Yin R, Luo LP, Xu S, Shuai Z. Rheumatoid factor titer as an indicator of the risk of rheumatoid arthritis activity: Dose–effect analysis with the restricted cubic spline model. *J Inflamm Res*. 2024;10699–709. doi: 10.2147/JIR.S488605
23. Oliveira VDR, Reis AP, Brenol CV, Pereira IA, Bonfiglioli KR, Pereira LR, et al. High-Titer Rheumatoid Factor is Associated with Worse Clinical Outcomes and Higher Needs for Advanced Therapies in Rheumatoid Arthritis Under Real-Life Conditions. *Rheumatol Ther*. 2025;12(1):123–36. doi: 10.1007/s40744-024-00730-w
24. Wu F, Gao J, Kang J, Wang X, Niu Q, Liu J, et al. B Cells in Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects. *Front Immunol*. 2021;12:750–3. doi: 10.3389/fimmu.2021.750753
25. Wang Y, Lloyd KA, Melas I, Zhou D, Thyagarajan R, Lindqvist J, et al. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naïve repertoire consistent with defects in B-cell tolerance. *Sci Rep*. 2019;9(1):19995. doi: 10.1038/s41598-019-56279-0
26. Reijm S, Kwekkeboom JC, Blomberg NJ, Suurmond J, van der Woude D, Toes RE, et al. Autoreactive B cells in rheumatoid arthritis include mainly activated CXCR3+ memory B cells and plasmablasts. *JCI Insight*. 2023;8(20):e172006. doi: 10.1172/jci.insight.172006

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра общей и клинической фармакологии

с курсом факультета повышения квалификации

и переподготовки кадров,

тел. +375 33 325 29 15,

e-mail: roman377@email.cz,

Павлюков Р. А.

Поступила 17.06.2025 г.