

УДК 616.345-06:616.72-002.77]-074-035(045)

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

**Жмылева О.С., Козлова И.В., Мялина Ю.Н.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: myalina\_yn@mail.ru*

Проведен анализ клинико-морфологического и иммунологического значений патологии толстой кишки при ревматоидном артрите (РА). В исследование включены 110 пациентов с РА. Пациенты были распределены с учетом индекса DAS 28. Все получали базисную противовоспалительную терапию. Учитывались симптомы кишечной дисфункции, наличие дисбиотических расстройств, нейроэндокринного дисбаланса, изучались эндоскопические и морфологические особенности колонобиоптатов у пациентов с РА. РА ассоциирован с функциональными и структурными изменениями слизистой оболочки кишечника. Выраженные нарушения микроэкологии кишечника регистрируются при высокой степени активности РА. Кишечная дисфункция при РА с индексом DAS 28 > 5,1 сопряжена со значительными изменениями тучных клеток и апудоцитов, продуцирующих субстанцию P и вазоинтестинальный пептид.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, кишечник, дисбактериоз, диффузная эндокринная система (ДЭС)

## DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN COLON IN RHEUMATOID ARTHRITIS

**Zhmyleva O.S., Kozlova I.V., Myalina J.N.**

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: myalina\_yn@mail.ru*

We have done the analysis of clinical and morphological and immunological values of colon pathology in rheumatoid arthritis (RA). 110 patients with RA were included. Patients were assigned an index based DAS 28. All received basic antiinflammatory therapy. We took into account the symptoms of intestinal dysfunction, the presence of dysbiotic disorders, neuroendocrine disbalance, have been studied endoscopic and morphological features colonbiopats in patients with RA. RA is associated with functional and structural changes in the intestinal mucosa. Severe disturbances in the microecology of the intestine registered a high degree of activity of RA. Intestinal dysfunction in RA with an index of DAS 28 > 5,1 is associated with significant changes in mast cells and apudocytes producing substance P and vasoactive intestinal peptide.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, intestines, dysbiosis, diffuse endocrine system (DES)

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита с возможным развитием полиорганного поражения и тяжелых осложнений. Развитие множественных системных проявлений определяет тяжесть и неблагоприятный прогноз заболевания [3].

Патология органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляется у 13–62% страдающих РА больных [12] и занимает важное место среди внесуставных проявлений этого заболевания [3]. Изучению поражений гастродуоденальной зоны при РА посвящены многие работы [1, 2, 11].

Патология кишечника при РА рассматривается в литературе с точки зрения побочных эффектов базисной терапии [5, 8]. Менее изученными остаются функциональные и структурные особенности при разной активности заболевания, не установлена их роль в поддержании аутоиммунного системного воспаления. Широко обсуждается роль биогенных аминов и пептидных гормонов, вырабатываемых диффузной эндокринной системой (ДЭС) в регуляции моторики, всасывания в ЖКТ, ноцицепции, трофики тка-

ней и индукции воспалительного процесса. Изучению концентрации нейропептидов при РА в синовиальной оболочке и плазме крови посвящены некоторые работы [7, 10], количественная плотность компонентов ДЭС слизистой оболочки кишечника при РА и взаимосвязь с активностью аутоиммунного процесса не исследовалась.

Не изученной остается роль патологии кишечника при РА. Изменения в кишечнике могут быть следствием в развитии и проявлении иммунного воспаления и могут быть индуктором патологического процесса, в ходе которого организм сенсибилизируется к компонентам аутофлоры. Микроэкология кишечника оказывает существенное влияние на гомеостаз, принимая непосредственное участие в формировании иммунного ответа. Опубликованы данные, что у пациентов с РА имеются дефектные циркулирующие Т-клетки (Treg) [13], наблюдается повышенный титр Th17-клеток в плазме и синовиальной жидкости [9, 14], роль и значение которых изучается. Не исключено, что дисрегуляторные и дисбиотические расстройства кишечника могут привести к нарушению иммунной толерантности, являясь одним из пусковых механизмов системного ответа.

**Цель исследования:** провести анализ клинико-морфологического и иммунологического значений патологии толстой кишки при ревматоидном артрите.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 110 пациентов с РА. Средний возраст обследованных –  $51,4 \pm 16,5$  лет, средняя длительность заболевания –  $6,9 \pm 6,7$  мес. Женщины составили 84% наблюдавшихся. Контрольная группа – 25 практически здоровых лиц в возрасте  $38,5 \pm 4,3$  лет (женщины – 60%, мужчины – 40%).

Критерии включения пациентов в исследование: лица обоего пола в возрасте 18–60 лет, страдающие РА в стадии прогрессирования; информированное согласие пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии.

Критерии исключения из исследования: тяжелая сопутствующая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, наличие которых может повлиять на результаты исследования (высокий риск кардиологических осложнений – ИБС (> III ФК), сердечная недостаточность (> 2 ст.), инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе в течение предыдущего года жизни, сахарный диабет, опухоли любой локализации); наличие воспалительных заболеваний кишечника, дивертикулярной болезни; паразитарные инвазии и инфекции желудочно-кишечного тракта; проведение антицитотоксической терапии в анамнезе; факт приема антибиотиков и антицитотоксических препаратов в течение ближайших 3 месяцев; отказ больного от обследования.

Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010) [6]. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) регистрировались в соответствии с классификацией РА, принятой на пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007 г. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score).

В работе использованы методы диагностики дисбактериоза кишечника согласно Отраслевому Стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержден Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003). Вывод о наличии истинного дисбактериоза делали на основании 2-х повторных исследований, проведенных с интервалом 2–5 дней. Идентификацию ЦМВ в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием тест-систем (Dako).

Материал для гистологического исследования забирали при колоноскопии прицельно из слизистой оболочки ректосигмоидного отдела кишечника. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилин-эозином. При определении активности воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника использовали критерии, предложенные А.М. Ногаллером. Для идентификации колонизитов, иммуноположительных к субстанции Р и ВИП, применяли иммуногистохимический и морфометрический методы.

Статистическую обработку результатов производили в пакете компьютерных программ «Excel» и «Statistica» 7.0.

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

### Результаты исследования и их обсуждение

Группы больных разделили с учетом индекса активности DAS 28. Группы пациентов не различались по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию ревматоидного фактора, антицитруллиновых антител. Большинство больных были серопозитивны по РФ (> 70%), с IV стадией РА (по Steinbroker) и умеренной активностью заболевания по DAS 28 (45%).

Давность заболевания РА колебалась в пределах от 1 года до 40 лет, в среднем –  $8,83 \pm 0,75$  года. Длительность заболевания до 5 лет имела место у 38 (34,5%) больных; 26 (23,7%) пациентов страдали РА от 6 до 10 лет; 46 (41,8%) пациентов – 11 лет и более, из них 13 (11,8%) – более 20 лет.

У значительной части обследуемых (53,6%) отмечалось непрерывно рецидивирующее течение болезни в течение года – два, три и более, чаще в осенне-зимний период. У 37,3% больных РА рецидивы заболевания фиксировали 1 раз в год; более редкие обострения (1 раз в 2–3 года) регистрировали у 9,1% пациентов. В момент настоящего обострения длительность рецидива составила у 70 пациентов (63,6%) до 2-х месяцев, у 40 пациентов (36,4%) – более 2-х месяцев.

Все пациенты с РА получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (сульфасалазин, метотрексат); для коррекции обострения нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК).

У большинства пациентов с РА выявлена соматическая патология. Среди сопутствующих преобладала патология сердечно-сосудистой системы (40,9% случаев), реже – заболевания мочеполовой (10%), дыхательной (3,6%) и нервной систем (7,3%). Для выявления патологии толстой кишки предложена разработанная нами анкета.

Наиболее частыми симптомами кишечной дисфункции у больных РА были абдоминальная боль в околопупочной или левой подвздошной областях (52,1 и 80,6% пациентов), нарушения функции кишечника в виде диареи (45,8–71% пациентов), реже – запоров (27,1–29% пациентов). Обращала на себя внимание значительная частота не только субъективно ощущаемой боли по ходу кишечника, но и болезненность, выявляемая при пальпации в левой подвздошной и параумбиликальной областях (табл. 1).

Для больных с системными проявлениями РА типичными были симптомы интоксикации: анорексия – у 16,7–37,1%, слабость – у 33,3–64,5%, тошнота – у 31,3–61,3%.

Таблица 1

Симптомы кишечной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от величины индекса DAS 28

Признак	Группы пациентов с РА		
	значения DAS28 2,6–3,2, n = 38	значения DAS28 3,2–5,1, n = 50	значения DAS28 > 5,1, n = 22
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Признаки кишечной дисфункции, всего	28 (73,7)	47 (94,0)*	22 (100,0)*
Боль в животе	22 (57,9)	36 (72,0)*	17 (77,3)*
Нарушения стула: – запоры – поносы	11 (28,9) 15 (39,5)	15 (30,0) 34 (68,0)*	5 (22,7) 17 (77,3)*
Частота стула: – до 5 раз – более 5 раз	17 (44,7) 0	18 (36,0) 10 (28,0)	14 (63,6)* # 7 (31,8)
Патологические примеси в кале	6 (15,8)	15 (30,0)	17 (77,3)* #
Тошнота	11 (28,9)	26 (52,0)*	16 (72,7)* #
Метеоризм	10 (26,3)	23 (46,0)*	17 (77,3)* #
Анорексия	5 (13,2)	14 (28,0)	12 (54,5)* #
Непереносимость лактозы	18 (47,4)	23 (46,0)	15 (68,2)* #
Болезненность – при пальпации по ходу толстой кишки – в левой подвздошной области	7 (18,4) 10 (26,3)	12 (24,0) 27 (54,0)*	6 (27,3) 18 (81,8)* #
Слабость	10 (26,3)	26 (52,0)*	20 (90,9)* #

Примечания:

\* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с DAS28 2,6–3,2 ( $p < 0,05$ );# – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с DAS28 3,2–5,1 ( $p < 0,05$ ).

Исследование кала на дисбактериоз при РА позволило выявить изменение кишечного биоценоза у 75% пациентов и у 96,8% – при DAS 28 > 5,1; что существенно чаще, чем у практически здоровых лиц и больных с DAS 28 2,6–3,2 РА ( $p < 0,05$ ). 1-я степень дисбактериоза обнаружена у 37,5–19,4%, 2-й степень – у 27,1–59,7%, 3-я степень – у 10,4–17,7% пациентов с DAS 28 3,2–5,1 и DAS 28 > 5,1 соответственно.

Результаты количественного анализа кишечной микрофлоры свидетельствуют, что частота выявления кокковых форм, маркеров цитомегаловирусов (ЦМВ), грибов рода *Candida* была выше, а содержание бифидобактерий и лактобактерий – ниже по сравнению с аналогичными показателями при РА с DAS 28 2,6–3,2. Другие условно-патогенные представители микробиоценоза (золотистые стафилококки, условно-патогенные энтеробактерии) имели некоторую тенденцию к повышению частоты встречаемости, однако различия их с показателями здоровых лиц были недостоверными. Следовательно, для пациентов с системными проявлениями РА характерным является наличие кишечного дисбактериоза с формированием вирусно-бактериально-грибковых ассоциаций.

Наиболее тяжелые нарушения микробиоценоза толстой кишки наблюдали у пациентов с РА при DAS 28 > 5,1, длительности заболевания более 5 лет. Полученные данные позволяют рассматривать нарушения кишечного микробиоценоза в качестве значимого фактора риска развития висцеропатий, в частности, колонопатий, при РА (табл. 2).

На основании результатов эндоскопии и морфологического исследования у 27,1% больных с DAS 28 2,6–3,2 диагностирован синдром раздраженного кишечника. У подавляющего большинства пациентов с РА эндоскопически и морфологически определялись хронический неязвенный колит и (или) эрозивный проктосигмоидит, что диагностировано у 72,9% больных с DAS 28 3,2–5,1 и у всех пациентов с DAS 28 > 5,1.

Наиболее характерные колоноскопические признаки при РА – гиперемия, сглаженность сосудистого рисунка, ее зернистость, подслизистые кровоизлияния, эрозии. Достоверно чаще регистрировалась 2-я степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки у 58,3–72,6% пациентов с РА DAS 28 > 3,2. Эрозивный колит чаще встречался в группе пациентов с DAS 28 > 5,1 (у 45,5%).

Таблица 2

Частота нарушений биоценоза толстой кишки у пациентов с РА в зависимости от величины индекса DAS28

Биоценоз кишечника	Практически здоровые лица, n = 30	Пациенты с РА		
		значения DAS28 2,6-3,2, n = 38	значения DAS28 3,2-5,1, n = 50	значения DAS28 > 5,1, n = 22
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Степень дисбиоза:				
- 1-я	3 (10,0)	15 (39,5)*	10 (20,0)	5 (22,7)
- 2-я	0	13 (34,2)	27 (54,0) <sup>#</sup>	10 (45,5) <sup>#</sup>
- 3-я	-	2 (5,3)	7 (14,0)	7 (31,8) <sup>#</sup>
Нормальный биоценоз	27 (90,0)	8 (21,0)*	6 (12,0)*	0

Примечания:

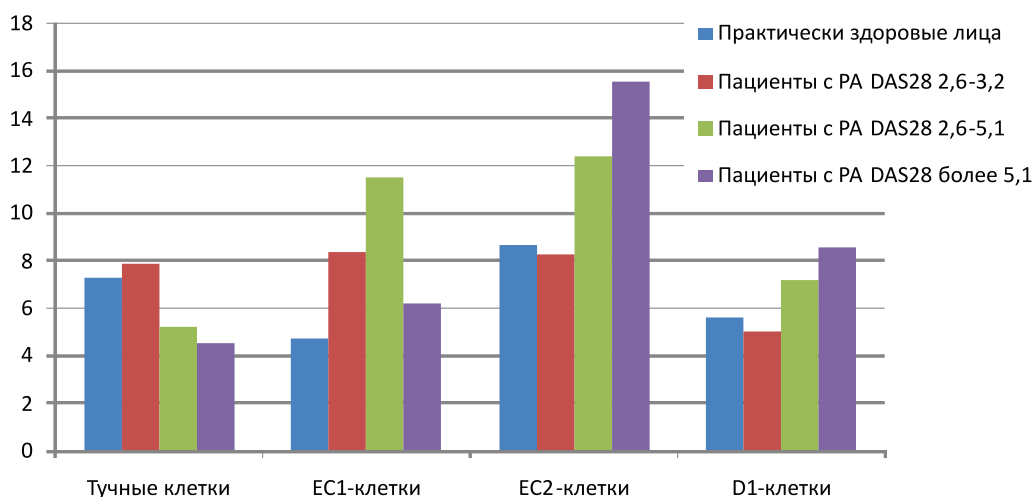
\* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц;

<sup>#</sup> – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с DAS28 2,6–3,2 (p < 0,05).

У пациентов с DAS 28 в пределах 3,2–5,1 1-я степень морфологической активности воспаления обнаружена у 58,3%, 2-я – у 14,6% пациентов. При DAS 28 > 5,1 РА активность хронического воспаления в толстой кишке была более значительной: 1-я степень активности воспаления выявлена у 59,7% пациентов, 2-я достоверно чаще, чем в группах сравнения, – у 32,3% пациентов (p < 0,05). Активность воспаления в слизистой оболочке кишечника нарастала соответственно распространенности и степени тяжести ревматического процесса (по значению индекса DAS 28 > 5,1 (r = +0,633) и коррелировала со степенью кишечного дисбактериоза (r = +0,590).

При морфологическом исследовании колонобиоптатов наблюдали дистрофические изменения эпителия, значительное уменьшение и деформацию желез, формирование крипт-абсцессов, неравномерную лимфоплазмодитарную инфильтрацию собственного слоя слизистой оболочки.

Проведенные морфометрические исследования позволили обнаружить, что для пациентов с DAS 28 2,6–3,2 характерно повышение количественной плотности ЕС1-клеток сигмовидной кишки, иммунопозитивных к мелатонину, при отсутствии изменений количественной плотности тучных клеток, ЕС2-клеток, иммунопозитивных к субстанции Р, и D1-клеток, иммунопозитивных к ВИП (рисунок).



Количественная плотность эндокринных и тучных клеток слизистой оболочки сигмовидной кишки у пациентов с ревматоидным артритом: результаты приведены на 1 мм² слизистой оболочки сигмовидной кишки

Кишечная дисфункция при РА с системными проявлениями прогрессирующего течения ассоциирована с гиперплазией клеток сигмовидной кишки, иммунопозитивных

к мелатонину, субстанции Р и ВИП. Наиболее выраженные изменения со стороны клеток, продуцирующих субстанцию Р и ВИП, при отсутствии реакции со стороны клеток,



продуцирующих мелатонин, обнаруживаются при DAS 28 > 5,1 (см. рисунок). При РА с системными проявлениями наблюдается гипоплазия и снижение оптической плотности тучных клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки, что свидетельствует о функциональном истощении популяции мастоцитов.

Уменьшение количества и дегрануляция тучных клеток слизистой оболочки сигмовидной кишки при рецидиве РА могут быть связаны с выбросом большого количества гистамина и других биологических аминов, участвующим в иммунных реакциях.

Подобные изменения компонентов ДЭС кишечника с гиперплазией клеток, продуцирующих ВИП и мелатонин, характерны и для неспецифического язвенного колита (НЯК) [4], что может объяснять ряд общих клинико-морфологических проявлений ревматической колитопатии и НЯК и коморбидность РА с НЯК.

Нами установлено, что количественная плотность колоноцитов, иммунопозитивных к субстанции P и ВИП, нарастает соответственно увеличению значения индекса DAS 28 ( $r = +0,665$  и  $+0,618$ ) и не зависит от длительности анамнеза заболевания и характера течения обострения. К настоящему времени считается установленной роль нейрогенного компонента в развитии РА. Под действием избыточных концентраций субстанции P и ВИП в коже инициируются иммунновоспалительные процессы. Можно предположить, что изменение количественной плотности клеток, продуцирующих ВИП и субстанцию P, имеет генерализованный характер, что определяет развитие системных поражений при РА. Полученные нами результаты позволяют отнести увеличение количества колоноцитов сигмовидной кишки, иммунопозитивных к субстанции P и ВИП, и гипоплазию мелатонин-продуцирующих клеток к факторам риска воспалительных изменений в кишечнике и развития системных проявлений РА (см. рисунок).

В настоящее время трудно сказать, что является первичным – РА или изменения кишечника. Очевидно, имеет место сочетание нарушения структурно-функциональных характеристик суставов и кишечника на фоне системного дисбаланса компонентов ДЭС. На фоне дисбаланса гормонов и нейромедиаторов развиваются воспалительно-дистрофические слизистая оболочка, которые облегчают проникновение антител.

Микробные и вирусные антигены кишечной экосистемы, в свою очередь, вызывают эндогенную интоксикацию, инициируют иммунное воспаление и усугубляют течение РА.

## Выводы

1. Ревматоидный артрит ассоциирован с функциональными и структурными изменениями слизистой оболочки кишечника. Выраженность симптомов кишечной дисфункции и активность воспаления в слизистой оболочке кишечника тесно связаны с распространенностью, тяжестью течения и наличием системных проявлений ревматоидного артрита. Наиболее значимые изменения кишечника регистрируются при значениях индекса DAS 28 > 5,1.

2. Ревматоидный артрит ассоциирован с дисбактериозом кишечника: максимальные нарушения кишечного микробиоценоза наблюдаются у 75% пациентов с DAS 28 3,2–5,1 и у 96,8% – с DAS 28 > 5,1, менее значительные дисбиотические сдвиги выявляются у 46,7% больных с DAS 28 2,6–3,2; тяжесть нарушений кишечного биоценоза коррелирует с увеличением индекса DAS 28 более 5,1; длительностью заболевания свыше 5 лет.

3. Функциональные и структурные изменения кишечника при ревматоидном артрите связаны с изменениями количественной плотности компонентов диффузной эндокринной системы и тучных клеток подвздошной кишки. Кишечная дисфункция при ревматоидном артрите с индексом DAS 28 > 5,1 сопряжена со значительными изменениями тучных клеток и апудоцитов, продуцирующих субстанцию P и вазоинтестинальный пептид.

## Список литературы

1. Гульнева М.Ю. Микробиоценоз кишечника при ревматоидном артрите в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. – 2011. – № 3–4. – С. 8–12.
2. Вязникова О.А. Синдром диспепсии и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2008. – 28 с.
3. Клинические рекомендации: ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. Козлова И.В. Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки: клинико-морфологические сопоставления // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72, № 2. – С. 32–35.
5. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // Postgrad. Med. J. – 2006. – Vol. 82. – P. 186–91.
6. Aletaha D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1580–8.
7. Hernanz A. Effect of calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, substance P, and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production by peripheral whole blood cells from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients // Regul. Pept. – 2003. – Vol. 15, № 1. – P. 19–24.
8. Lanas A. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 7. – P. 1633–41.

9. Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis // *Semin. Immunopathol.* – 2010. – Vol. 32, № 1. – P. 43–53.

10. Paul G. Green Gastrin-releasing peptide, substance P and cytokines in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 111–113.

11. Sartor R.B. Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11, Suppl. 3. – P. 17–22.

12. Turesson C. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 1543–4.

13. Zanin-Zhorov A. Protein kinase C- $\theta$  mediates negative feedback on regulatory T cell function // *Science.* – 2010. – Vol. 328. – P. 372–376.

14. Zhang L. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis // *J. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 606–14.

### References

1. Gul'neva M.Ju. Mikrobiocenoz kischechnika pri revmatoidnom artrite v pozhilom vozraste // *Klinicheskaja gerontologija.* 2011. no. 3–4. pp. 8–12.

2. Vjaznikova O.A. Sindrom dispepsii i patologija verhnih otdelov zheludochno-kischechnogo trakta u bol'nyh revmatoidnym artritom: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Nizhnij Novgorod, 2008. 28 p.

3. *Klinicheskie rekomendacii: revmatologija / Pod red. E.L. Nasonova. M.: GJeOTAR–Media, 2010. 752 p.*

4. Kozlova I.V. Apudocyt i tuchnye kletki pri hronicheskikh vospalitel'nyh zabolevanijah tolstoj kishki: kliniko-morfologicheskie sopostavlenija // *Terapevticheskij arhiv.* 2000. T. 72, no. 2. pp. 32–35.

5. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // *Postgrad. Med. J.* 2006. Vol. 82. pp. 186–91.

6. Aletaha D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. pp. 1580–8.

7. Hernanz A. Effect of calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, substance P, and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  production by peripheral whole blood mcells from rheumatoid arthritis and osteoarthritispatients // *Regul. Pept.* 2003. Vol. 15, no. 1. pp. 19–24.

8. Lanas A. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104, no. 7. pp. 1633–41.

9. Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis // *Semin. Immunopathol.* 2010. Vol. 32, no. 1. pp. 43–53.

10. Paul G. Green Gastrin-releasing peptide, substance P and cytokines in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2005. Vol. 7, no. 3. pp. 111–113.

11. Sartor R.B. Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 11, Suppl. 3. pp. 17–22.

12. Turesson C. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. pp. 1543–4.

13. Zanin-Zhorov A. Protein kinase C- $\theta$  mediates negative feedback on regulatory T cell function // *Science.* 2010. Vol. 328. pp. 372–376.

14. Zhang L. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis // *J. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 31, no. 4. pp. 606–14.

### Рецензенты:

Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБУ Саратовского НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов;

Трубецков Алексей Дмитриевич, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФБУН «Саратовский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 03.07.2012.