

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»,

На правах рукописи

РЫБАКОВА Валерия Владимировна

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА ПО ДАННЫМ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

3.1.27. Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Авдеева Анастасия Сергеевна
доктор медицинских наук

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Патогенез ревматоидного артрита (РА).....	11
1.2. Роль показателей цитокинового профиля в патогенезе РА	14
1.3. Изучение роли цитокинов	14
1.4. Роль аутоантител	21
1.5. Стратегии терапии РА	23
1.6. Методы оценки активности РА	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Дизайн исследования	36
2.2. Терапия в рамках исследования	38
2.3 Клинико-иммунологическая характеристика больных до включения в исследование.....	40
2.4. Клинические методы исследования	41
2.4.1. <i>Валидированный опросник «Short Form Medical Outcomes Study (SF-36)»</i>	43
2.4.2. <i>Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS»</i>	45
2.5. Лабораторные методы исследования	46
2.6. Инструментальные методы исследования.....	48
2.7. Методы статистического анализа.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	50
3.1. Клиническая эффективность терапии РА по стратегии «Лечение до достижения цели».....	50
3.1.1. <i>Терапия больных в исследовании</i>	50
3.2. Динамика суставных проявлений у больных РА на фоне терапии.....	52
3.2.1. <i>Динамика боли по ВАШ и оценка наличия компонента нейропатической боли у пациентов с РА</i>	53
3.3. Функциональное состояние больных РА на фоне терапии	55
3.3.1. <i>Психологический статус</i>	56
3.4. Динамика индексов активности.....	58
3.5. Динамика лабораторных показателей в группах	61
3.5.1 <i>Динамика уровня острофазовых показателей</i>	61
3.5.2. <i>Динамика уровня аутоантител в группах</i>	62
3.5.3. <i>Динамика матриксной металлопротеиназы-3</i>	63
3.6. Динамика показателей цитокинового профиля у больных РА на фоне терапии «Лечение до достижения цели»	65

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

«Ревматоидный артрит (РА) встречается во всех климатогеографических зонах и странах, возрастных, этнических и расовых группах, поражая 0,5–2% взрослого населения в самом работоспособном возрасте (35–55 лет). Имеет большое социальное и общемедицинское значение, влечет за собой к огромным экономическим потерям» [1–4].

За последнее время стало очевидно, что несмотря на огромное количество данных, полученных в результате проведения рандомизированных плацебо контролируемых исследований (РПКИ), которые являются «золотым стандартом» для оценки безопасности и эффективности терапии, остаются принципиально важные вопросы по оптимальному ведению пациентов с РА в реальной клинической практике. Поэтому крайне актуальной представляется оценка результатов терапии по данным национальных регистров [5].

Создание регистров больных РА и другими иммуновоспалительными ревматологическими заболеваниями (ИВРЗ) – одно из важнейших направлений изучения клинических, научных и социальных проблем ревматологии. Их организуют во многих странах последние 10–15 лет для решения различных задач, среди которых основной является «изучение эффективности и безопасности фармакотерапии РА» [6–8]. «Такая постановка проблемы связана, с одной стороны, с широким внедрением новых таргетных лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и их биоаналогов и ингибиторов Янус-киназ, с другой – с кардинальными изменениями стратегии лечения РА: внедрением в практику концепции «Тreat to target» (Т2Т) «Лечение до достижения цели», основанной на раннем назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), строгом контроле за эффективностью и переносимостью терапии» [9–12].

«Общероссийский регистр больных артритом» (ОРЕЛ) построен на основе компьютерных технологий, в основном данные вносятся через Интернет (врачом или средним медперсоналом с правом доступа), но допускается работа и с бумажными носителями. Ведение регистра контролирует Единый координационный

центр, куда входят авторитетные эксперты в области РА. В этом отношении анализ данных реальной клинической практики для оценки эффективности и безопасности терапии может предоставить важную информацию, что представляется крайне актуальной.

Степень разработанности темы исследования

Анализ данных Британского регистра больных РА – BSRBR-RA («British Society for Rheumatology Biologics Register for RA»), включающего в общей сложности 14 436 пациентов с РА, получавших терапию ингибиторами ФНО- α , продемонстрировал важность оценки раннего ответа на терапию для прогнозирования отдаленных результатов лечения. Авторы пришли к заключению, что пациенты, через 6 месяцев ответившие на терапию, имеют лучшие отдаленные результаты лечения, чем пациенты с поздним ответом на терапию [13]. В исследовании Best за 7-летний период наблюдения 115 из 508 пациентов (23%) на какой-то промежуток времени находились в состоянии лекарственной ремиссии. Первоначальная комбинированная терапия приводила к быстрому снижению активности заболевания и замедлению рентгенологического прогрессирования [14–16]. Стратегия «Лечение до достижения цели» доказала свою эффективность, однако большинство исследований CAMERA II, TICORA, SOBRA, OPTIMA предоставляют максимальное количество сведений за первый год терапии и не оценивают отдаленные результаты.

Цель исследования

Изучить отдаленные результаты терапии раннего РА в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» применяемой в первый год болезни в реальной клинической практике; выявить клинико-иммунологические предикторы эффективности терапии.

Задачи исследования

1. Оценить активность заболевания, функциональный статус, качество жизни пациентов, психологический статус, частоту достижения ремиссии через 1 год терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели» и через 6 лет.

2. Оценить динамику лабораторных маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) и деструкции костной ткани (ММП-3) у пациентов через 1 год терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели» и через 6 лет

3. Проанализировать динамику уровня аутоантител (IgM РФ, АЦЦП, АМЦВ) в первый год терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели» и через 6 лет.

4. Изучить динамику уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в первый год терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели»

5. Оценить роль клинических и иммунологических показателей в прогнозировании отдаленных результатов терапии раннего РА.

Научная новизна

Впервые было показано, что применение стратегии «Лечение до достижения цели» в первый год терапии позволяет добиться ремиссии/низкой активности заболевания у 28,8% пациентов к 6 годам и сохранению нормальных уровней СОЭ и СРБ.

Впервые проанализированы отдаленные результаты терапии «Лечение до достижения цели» у пациентов с ранним РА, включая взаимосвязь между психологическим статусом и активностью заболевания.

Продемонстрировано, что наличие компонента нейропатической боли ассоциируется с более высокими значениями индексов активности заболевания, без достоверного повышения уровня острофазовых показателей.

Установлено, что применение стратегии «Лечение до достижения цели» через 12 недель у пациентов с РА приводит к снижению Th2 цитокинов, Th17 цитокинов провоспалительных, противовоспалительных, факторов роста; ИЛ-4, ИЛ-9, ИНФ γ , IP-10 к 24 неделе. Продемонстрировано повышение уровня ИЛ-10 через 24 недели.

Впервые было установлено, что достижение ремиссии и низкой активности заболевания по индексу SDAI через 6 лет связано с более низкими уровнями: ИЛ-1b, ИЛ-1 Ra, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-17, MIP 1 α , ФНО- α на 12-й неделе и ИЛ-9 на 24-й неделе терапии ($p < 0,05$).

Сопоставление клинических данных больных РА с широким спектром их иммунологических показателей (уровнем острофазовых белков, цитокинов, хемокинов, факторов роста, маркеров деструкции костной и хрящевой ткани), позволило выявить высокие значения ЧБС, ЧПС, CDAI, SDAI в качестве предикторов достижения и сохранения ремиссии, в том числе безлекарственной через 6 лет после инициации терапии.

Впервые было продемонстрировано, что потребность в назначении ГИБП зависела от исходной активности заболевания, повышенных уровней СРБ и ММП-3.

Практическая значимость работы

Применение строго контролируемой терапии в соответствии с принципами стратегии «Лечение до достижения цели» в дебюте РА позволяет добиться ремиссии или низкой активности заболевания примерно у 30% больных, сохранить нормальные значения СОЭ и СРБ, а также достичь безлекарственной ремиссии у 7% больных через 6 лет.

Для более адекватной оценки активности заболевания необходимо учитывать психологический статус больного и наличие компонента нейропатической боли (с помощью опросников EQ-5D, SF-36, HADS, WHO, PHQ-9, PainDETECT). Ремиссия или низкая активность через 6 лет после инициации терапии чаще достигалась у пациентов со следующими исходными параметрами: ЧБС/ЧПС более 10, умеренная и высокая активность заболевания, повышенный уровень ММП-3.

Исходная оценка активности заболевания, уровня острофазовых показателей, ММП-3, динамики показателей цитокинового профиля позволяет прогнозировать достижение ремиссии или низкой активности заболевания и потребность в терапии ГИБП через 6 лет от начала лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения современной концепции лечения РА. Была проведена динамическая оценка широкого спектра лабораторных биомаркеров (уровня острофазовых

показателей, аутоантител, показателей цитокинового профиля, маркеров деструкции костной и хрящевой ткани). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета «Statistica 8.0», включая методы параметрического и непараметрического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение стратегии «Лечение до достижения цели» в дебюте терапии позволяет достичь хороших отдаленных результатов через 6 лет, сохранить ремиссию/низкую активность заболевания у 28,9% больных, отменить терапию у 7% больных.

2. Применение стратегии «Лечение до достижения цели» сопровождается снижением уровня IgM РФ, развитием отрицательной сероконверсии IgM РФ у 18,7% больных, снижению показателей цитокинового профиля и уровня ММП-3 в первый год терапии.

3. Вероятность достижения ремиссии/низкой активности заболевания через 6 лет ассоциировалась с исходно более высокой воспалительной активностью РА.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором проанализированы имеющиеся данные отечественной и зарубежной литературы, посвященные роли аутоантител и показателей цитокинового профиля в патогенезе РА, а также современной стратегии «Лечение до достижения цели», что позволило совместно с научным руководителем сформулировать цель работы, определить круг задач исследования, выбрать оптимальные методы исследования для проведения научной работы (иммуноферментный и мультиплексный анализ, иммунонефелометрия, электрохемилюминисценция). Разработан план исследования.

На клинической базе «ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой» автором лично проведен физикальный осмотр обследуемых пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, проведена оценка корректности заполнения и результатов опросников. Для статистического анализа полученных данных была разработана электронная база хранения и обработки информации. Анализ проведен с применением программ «Statistica 8,0» («StatSoft», США). Методами параметрического и непараметрического анализа также сделано обобщение и сопоставление с показателями

из исследований, представленных в научной литературе. Сформулированы автором выводы и рекомендации внедрены в практику «ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой». Результаты – 85% авторские.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику «ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой» и применяются при проведении оценки активности заболевания и степени его тяжести, а также для мониторинга проводимого лечения и выявления потенциальных предикторов эффективного ответа на терапию. Материалы диссертационного исследования используются при чтении лекций, практических занятий для ординаторов.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность полученных результатов определяется количеством клинических наблюдений, проводимых с современными методами исследования. Обработка с применением электронных статистических программ показала их достоверность. Результаты клинических и лабораторных исследований подтвердили обоснованность научных положений диссертации, сделанных в ней выводов и предложенных рекомендаций.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на «Ежегодном европейском конгрессе ревматологов EULAR» (Копенгаген, 01.06.2022); на «Ежегодной научно-практической конференции имени В.А. Насоновой с международным участием «Системные иммуновоспалительные заболевания: научные исследования и реальная клиническая практика» (Москва, 11.12.2021); на «XI Международном интернет конгрессе специалистов по внутренним болезням» (онлайн, 11.02.2022); на II Всероссийском Конгрессе с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление в ревматологии» (Москва, 25.06.2022); на «XXII Всероссийской Школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой, посвященной 65-летию НИИР им. В.А. Насоновой» (Москва, 25.03.2023); на «Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «К 65-летию ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и 100-летию со

дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой» (Москва, 16.11.2023).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ: 4 статьи в рецензируемых изданиях, по рекомендации Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России, и 10 тезисов, 4 из которых в зарубежной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики пациентов, используемых методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 18 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К самым распространённым ИВРЗ относится РА, его распространённость в популяции «около 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с потерями при ишемической болезни сердца» [17]. «РА вызывает хроническое воспаление синовиальной оболочки суставов, а также прогрессирующую деструкцию костной и хрящевой ткани» [18].

«Жизненный прогноз у 1/3 пациентов столь же неблагоприятный, как при лимфогранулематозе, инсулинозависимом сахарном диабете, инсульте и атеросклерозе. Рост смертности при РА в основном обусловлен нарастанием частоты сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, остеопороза и др.), развитие которых обусловлено неконтролируемым ревматоидным воспалением» [17].

1.1. Патогенез ревматоидного артрита (РА)

«Патогенез РА ассоциируется с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды, персистирующей активацией врожденного и приобретенного иммунного ответа на широкий спектр патогенов, ведет к нарушению иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов организма, развитию воспаления, тканевого повреждения и гибели клеток» [18, 20–22]. «Гетерогенность патогенетических механизмов РА на клеточном, генетическом и молекулярном уровнях определяет разнообразие иммунологических и клинических проявлений заболевания» [20].

«Патогенез РА основан на двух взаимосвязанных процессах: антиген-специфическая активация CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу, характеризующаяся синтезом ИФН γ , ИЛ-2, ИЛ-7 и возникновение дисбаланса между гиперпродукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми» [23]. «Ранними признаками ревматоидного синовита являются гиперплазия и неоваскуляризация синовиальной ткани в сочетании с массивной инфильтрацией иммунными и воспалительными клетками: макрофагами, Т- и

В-лимфоцитами, плазматическими, дендритными клетками (ДК) – на фоне повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов» [19, 24, 25]. Результаты иммуногистологического анализа биоптатов синовиальной ткани свидетельствуют о существовании различных морфологических вариантов синовита у больных РА, в том числе с образованием диффузных воспалительных инфильтратов из Т-клеток, В-клеток, макрофагов и ДК (около 50%); кластеров лимфоидных фолликулярных агрегатов, в которых преобладают Т-лимфоциты, В лимфоциты и ДК (около 20%); структур, подобных зародышевым центрам лимфатических узлов (около 25%); гранулематозных поражений, сходных с ревматоидными узелками (< 5%) [22–26]. Эктопический лимфоидный органогенез, включающий формирование в синовиальной ткани вторичных лимфоидных фолликулов и зародышевых центров, создает оптимальные условия для эффективной обработки и представления потенциально «артритогенных» антигенов антиген-презентирующими клетками (АПК) Т-лимфоцитами [26, 27].

В соответствии с современными представлениями, «активированные CD4+ Т-хелперные (Th) клетки при РА играют ключевую роль в развитии синовиального воспаления и костной деструкции, вызывая активацию макрофагов и В-лимфоцитов, а также усиление продукции цитокинов» [22, 28, 29, 30]. «О преимущественном участии CD4+ Т-лимфоцитов, по сравнению с цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами, в иммунопатогенезе РА свидетельствуют такие факты: накопление CD4+CD45RO+ Т-клеток памяти, экспрессирующих маркер активации HLA-DR, в периферической крови, синовиальной жидкости и воспалительных инфильтратах синовиальной ткани» [30].

Таким образом, для популяции CD4+ Т-лимфоцитов, имеющих центральное значение в развитии аутоиммунного хронического воспаления и костной деструкции при РА, характерна выраженная гетерогенность образующих ее эффекторных и регуляторных клеток, которые отличаются набором экспрессируемых фенотипических маркеров и спектром продуцируемых цитокинов. Поэтому наряду с селективным подавлением костимуляции активированных Т-лимфоцитов при РА разра-

батываются альтернативные подходы к анти-Т-клеточной терапии, в том числе основанные на деплеции Т-лимфоцитов, угнетении их миграции и адгезии, блокировании ТКР и Т-клеточных цитокинов [31].

«В развитии и поддержании адаптивного иммунитета и аутоиммунных нарушений участвуют В-лимфоциты, не только как эффекторные клетки, являясь предшественниками антитело- и аутоантитело-продуцирующих плазматических клеток или В-клеток памяти, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, дифференцировку фолликулярных ДК, эктопический лимфонеогенез и синтез цитокинов (лимфотоксина – LT, ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.)» [32, 33].

Важным фактором позитивной и негативной регуляции эффекторных функций В-лимфоцитов является селективное взаимодействие иммунных комплексов с различными классами Fc γ -рецепторов (Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, Fc γ RIV), обладающими способностью активировать или подавлять продукцию аутоантител и воспалительный ответ [33, 34].

«При РА в синовиальной мембране значительно повышается число активированных В- и Т-лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, вовлеченных в процессы неоваскуляризации и лимфоангиогенеза. Хронизация воспаления связана с увеличением количества активированных в процессе хрящевой и костной деструкции тканевых фибробластов, остеокластов и хондроцитов. Активация, рекрутинг, и эффекторные функции клеток, участвующих в развитии аутоиммунного воспалительного процесса при РА, невозможно без участия широкого спектра цитокинов» [35].

«Основу патогенеза РА составляют дефекты Т- и В-клеточного звена иммунитета, в результате чего приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов («ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23» и др.) и широкого спектра «патогенных» органонеспецифических аутоантител (IgM РФ, антитела к цитруллинированным белкам [АЦБ] и др.), индуцирующих воспаление и деструкцию суставов и других тканей организма человека» [36].

«Самым информативным в изучении патогенеза РА является исследование профиля цитокинов в синовиальной ткани, но в клинической практике возможно

получение образцов в основном на поздних стадиях заболевания (при оперативных вмешательствах). Поэтому уровень цитокинов чаще всего измеряется в синовиальной жидкости и периферической крови, в диагностических и прогностических целях, а также для оценки изменений, происходящих на ранних стадиях РА» [37].

1.2. Роль показателей цитокинового профиля в патогенезе РА

«Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, обладающие выраженной биологической активностью и существующие в секретируемой и мембраносвязанной формах. Их действие может выполняться как внеклеточным (паракринным), так и внутриклеточным (аутокринным) путем через соответствующие клеточные рецепторы. Цитокины вовлечены в регуляцию процессов гемопоэза, воспаления, дифференцировки и роста иммунокомпетентных клеток, иммунорегуляции, хемотаксиса лимфоцитов» [37].

1.3. Изучение роли цитокинов

«Изучение роли цитокинов в развитии хронического аутоиммунного воспалительного процесса при РА является актуальной задачей в связи с разработкой и применением в терапевтических целях антагонистов их провоспалительного действия – ГИБП» [38–40].

В исследовании К. Raza и соавт. [41] у 9 пациентов с РА (> 6 мес) и 36 больных ранним артритом (< 6 мес), 4 больных остеоартритом и 12 больных подагрическим артритом проведено определение 23 цитокинов в синовиальной жидкости. Показано «селективное транзиторное увеличение основного фактора роста фибробластов (FGF) и эпидермального фактора роста (EGF), концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, у 8 больных ранним РА в течение первых 3 месяцев после появления клинических симптомов заболевания и повышение уровня ИФН γ у 14 больных с недифференцированным периферическим артритом (НДА), псоритическим артритом (ПсА) и другими вариантами не ревматоидного персистирующего артрита на ранней стадии болезни» [41].

«W. Hueber и соавт. [42] исследовали концентрацию 22 цитокинов в сыворотках крови 56 больных ранним РА, 21 больного Спондилоартритов (СпА)/ПсА и 19 здоровых доноров. Они выявили при раннем РА достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ12p40, ИЛ-13, ФНО α - и хемокинов: ИФН γ -индуцибельного белка (IP-10), MCP1, эотаксина, а при СпА и ПсА – только ИЛ-8» [42].

S. W. Syversen и соавт. «в результате определения 25 цитокинов у больных ранним РА сделали вывод об ассоциации концентрации эотаксина в сыворотке крови и прогрессии суставной деструкции» [43].

«W. de Jager и соавт. выявили повышение уровня ФНО α , ИФН γ , макрофагального ингибирующего фактора (MIF), MCP1 α , макрофагального белка воспаления (MIP) 1 α , эотаксина 1, СС-хемокина (СХС) 22, индуцибельного монокина (MIG) 9 в плазме крови больных ювенильным идиопатическим артритом по сравнению со здоровыми донорами. В синовиальной жидкости увеличение концентрации, MCP1, MIP1 α , IP-10 ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15 – было более выраженным, чем в плазме» [44].

Важное значение имеет «изучение динамики цитокинового профиля имеет для поиска предикторов хорошего ответа на терапию и мониторинга ее эффективности» [45–47].

«Цитокины классифицируются, в зависимости от характера их трехмерной структуры, что позволяет установить сходство клеточных рецепторов к ним, определить общие сигнальные субъединицы, найти общность биологических эффектов и строения лигандов» [37, 48].

Свою нумерацию цитокины получили в порядке описания человеческой ДНК, некоторые получили названия в зависимости от биологических эффектов [45]. Как стало известно, цитокины обладают плейотропностью биологического действия, т. е. один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней. Однако большинство цитокинов обладают одним или двумя ярко выраженными свойствами [45].

Как показано в Таблице 1, одни цитокины действуют преимущественно как факторы роста Т-лимфоцитов или медиаторы воспаления, а другие могут подавлять как воспаление, так и иммунные реакции.

Таблица 1 – Основные функциональные классы цитокинов и их эффекты.

<i>Функциональный класс</i>	<i>Основные свойства</i>	<i>Другие свойства</i>	<i>Цитокины</i>
Th1 цитокины	↑Th1 восприимчивость	клональное размножение с цитотоксическим Т-лимфоцитом	IFN-γ, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18
Th2 цитокины	↑Th2 восприимчивость	↑образование антител	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-18, ИЛ-25, ИЛ-33
Th 17 цитокины	↑Th17 восприимчивость, ИФНγ	аутоиммунный ответ	ИЛ-17, ИЛ-23, ИФНγ
Провоспалительные цитокины	↑Медиаторы воспаления	↑врожденный иммунитет	ИЛ-1а, ИЛ-1b, ФНО-а, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-23, MIF, ИЛ-32, ИЛ-33, CD40L
Антивоспалительные цитокины	↓воспалительный ген	↓цитокин-опосредованная летальность, ↓ аутоиммунные заболевания	ИЛ-10, ИЛ-13, TGF-β, ИЛ-22, ИЛ-1Ra, IFN-α/β
Адипокины	Провоспалительный	проатерогенный, антивоспалительный	ИЛ-1а, ФНО-а, ИЛ-6, Лептин, адипонектин, резистин
gp130 сигнальные цитокины	факторы роста	активация В клеток, острая фаза	ИЛ-6, CNTF, ИЛ-11, LIF, CT-1
Фактор роста нервной ткани	нервы/макрофаг глии	активация В клеток	BDNF, NGF
Макрофагальные колониестимулирующие факторы	Гемопоз	про и антивоспалительные	ИЛ-3, ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF, M-CSF
Ангиогенные факторы	Реваскуляризация	прометастатический	VEGF, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8
Мезенхимальные факторы роста	Фиброз	прометастатический	FGF, HGF, TGF-β, BMP
IFN I типа	противовирусный, ↑МНС 1 класса	противовоспалительный, анти-ангиогенный	ИФНγ -α, IFN-β
IFN II типа	активация макрофага	↑МНС 2 класса	ИФНγ
Хемокины	↑ клеточные миграции	↑ клеточная активация	ИЛ-8, MCP-1, MIP-1а, и др
Факторы роста	клональное размножение	Th1/Th2/Th17 поляризация	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-17

Клиническая значимость и патогенетическая роль основных цитокинов, участвующих в патогенезе РА, представлена в Таблице 2.

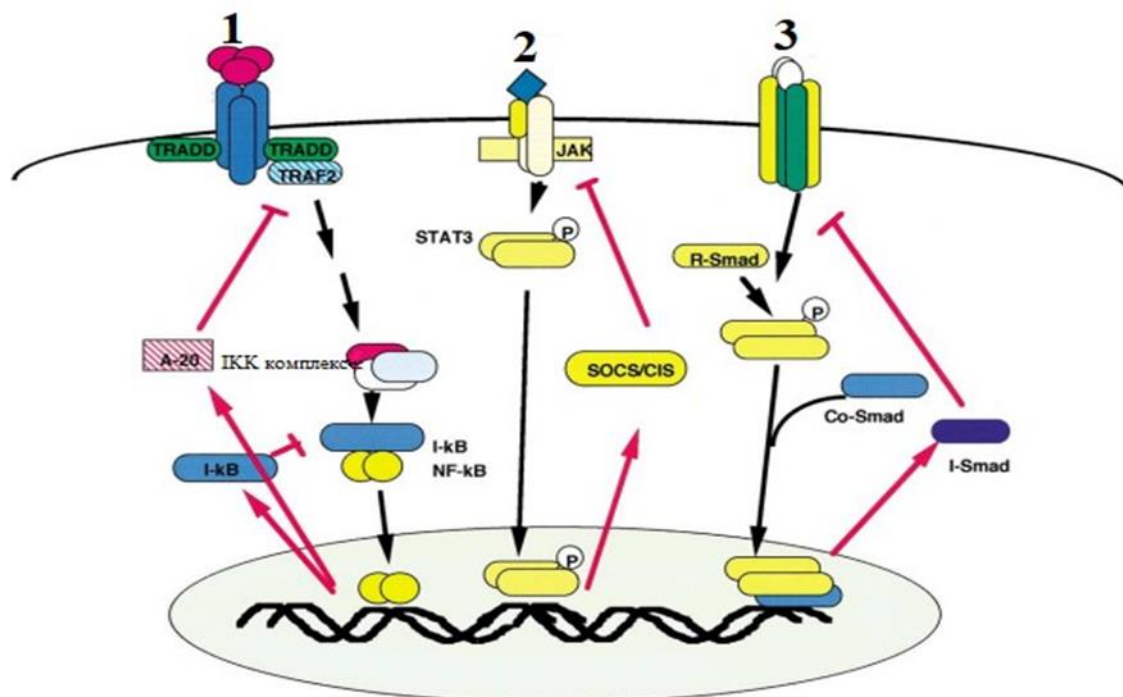
Таблица 2 – Основные представители цитокинов

Показатели	Общая характеристика
ИЛ-1	важный медиатор воспаления при РА. Стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, продукцию медиаторов воспаления, индуцирует ИЛ-2 и его рецепторы, повышает активность макрофагов и естественных клеток-киллеров.
ИЛ-1Ра	Естественный антагонист рецептора ИЛ-1, препятствует связыванию цитокина с его рецептором и реализации его эффектов
ИЛ-2	участвует в развитии иммунного ответа. Секретируется Т (CD4+)-хелперами, вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры и генерацию лимфокин-активированных киллеров, стимулирует синтез и секрецию таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН γ , ФНО- α
ИЛ-4	Продуцируется Т-хелперами 2-го класса, ингибирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН γ , макрофагальную активацию фактора транскрипции NF-kB, оказывает пролиферативный и активационный эффект на В-клетки, стимулирует продукцию IgE, способен подавлять пролиферацию синовиоцитов
ИЛ-5	Индуцирует конечную дифференцировку поздних В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки
ИЛ-6	синтезируется лейкоцитами, фибробластами, скелетными клетками. Участвует в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, способствует синтезу ММП, активации остеокластов и образованию костных эрозий. Стимулирует синтез острофазовых белков клетками печени, индуцирует продукцию гепсидина
ИЛ-7	Основными мишенями ИЛ-7 являются Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, способен стимулировать пролиферацию и выживание В-лимфоцитов, индуцировать гиперпродукцию Т-клетками RANKL
ИЛ-8	обеспечивает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления, обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам
ИЛ-9	Активирует цитотоксические и тучные клетки, является синергистом ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5
ИЛ-10	Продуцируется макрофагами, CD5+ В-клетками, CD4+ Т-лимфоцитами и моноцитами. Подавляет экспрессию ИЛ-1, -6, -8, ФНО- α и ММП, блокирует Т-клеточный ответ на специфические антигены и ингибирует костимуляторную активность макрофагов, снижает пролиферацию В-лимфоцитов и ингибирует костимуляторную активность макрофагов, снижает пролиферацию В-лимфоцитов
ИЛ-13	Продуцируется тучными клетками и активированными Т-лимфоцитами, является модулятором активности моноцитов и В-лимфоцитов, подавляет продукцию ИЛ-1 β и IFN- γ в культурах мононуклеарных клеток
ИЛ-15	Способен стимулировать пролиферацию Т-клеточных клонов, проявляет функциональное сходство с ИЛ-2, может повышать экспрессию CD40L и рецепторов хемокинов CCR5 на Т-клетках, напрямую стимулировать продукцию ФНО- α синовиальными Т-клетками и опосредованно участвовать в усилении синтеза ФНО- α макрофагами. Стимуляция освобождения интерферона γ и ФНО α ;
ИЛ-17	Синтезируется Th17-клетками, синовиальными фибробластами. Повышает синтез цитокинов и ММП, повышает остеокластогенез и гемопоэз, понижает синтез глюкозаминогликанов хондроцитами

Продолжение таблицы 2

Показатели	Общая характеристика
ИФН γ	Продуцируется Т-лимфоцитами, способен активировать мононуклеарные фагоциты, повышать экспрессию молекул МНС I и II классов, влиять на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активировать эндотелиальные клетки, нейтрофилы и естественные киллеры
ФНО- α	Синтезируется моноцитами, Т- и В-клетками, тучными клетками. Активирует моноциты, апоптоз и окислительный взрыв, повышает экспрессию молекул адгезии, снижает пролиферацию синовиальных фибробластов и синтез коллагена, повышает синтез ММП и цитокинов, синтез жирных кислот адипоцитами
Эотаксин	Продуцируется лимфоцитами, эозинофилами и моноцитами или макрофагами, взаимодействует с СС хемокиновым рецептором 3 (CCR3), экспрессирующимся на Т-лимфоцитах, эозинофилах, базофилах, дендритных клетках и остеокластах. Отмечается обратная корреляция уровня эотаксина со степенью развития эрозивного поражения суставов при раннем РА
G-CSF	G-CSF- (granulocyte-colony stimulating factor) - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Главный регулятор продукции гранулоцитов, способен увеличивать количество экспансирующихся моноцитов или макрофагов, повышая интенсивность фагоцитоза и регулировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, стимулирует развитие воспалительного процесса в суставе, увеличивая продукцию клеток миелоидного ряда и их мобилизацию из костного мозга, а также локальную активацию этих клеток в периферических тканях
GM-CSF	GM-CSF- (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Индуцирует экспрессию моноцитов или макрофагов, презентацию антигенов дендритными клетками, синтез моноцитами цитокинов и продукцию моноцитами или макрофагами активатора плазминогена, стимулирует фагоцитоз и продукцию перекиси нейтрофилами, а также является хемоаттрактантом для этих клеток
FGF	FGF- (fibroblast growth factors) Фактор роста фибробластов. Усиливает пролиферацию синовиальных фибробластов, стимулирует ангиогенез. Связывается с рецептором (FGFR-1) на синовиальных фибробластах и, активируя ERK-киназу, ускоряет RANKL- и ICAM-1 опосредованное созревание остеокластов
VEGF	VEGF- (vascular endothelial growth factor) - васкулоэндотелиальный фактор роста. Участвует в неоангиогенезе, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых сосудов
MIP-1 (- α , - β)	MIP- (macrophage inflammatory protein) - макрофагальный белок воспаления. Способствуют хемотаксису моноцитов и Т-клеток, увеличению содержания внутриклеточного кальция, усилению экспрессии интегринов и повышению адгезивных свойств по отношению к эндотелиальным клеткам
IP-10	IP-10 - (Interferon γ -inducible protein-10) - интерферон - γ индуцибельный белок. Играет важную роль в миграции Т-клеток в зону воспаления, индуцирует активацию молекул адгезии, клеточный апоптоз β -клеток поджелудочной железы и ингибирует пролиферацию как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток, индуцирует синтез ИЛ-8 и CXCL-5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86)
MCP-1	MCP-1- (monocyte chemotactic protein) - моноцитарный хемотаксический белок. Усиливает пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов и продукцию ИЛ-15, ИЛ-18 и ФНО- α

Внутриклеточная передача сигнала реализуется рядом сигнальных путей, ключевые представлены на Рисунке 1 [49].



Примечание – ФНО активирует комплекс ИКК, затем фосфорилирует I-kB и высвобождает NF-B в ядро. I-kB и A20 индуцируются через транскрипционную активность NF-B; связывание TGF с рецепторами приводит к фосфорилированию рецептор-регулируемых Smad2 и Smad3, которые затем образуют комплекс с общим медиатором Smad4. Комплекс Smad2/3-Smad4 транслоцируется в ядро вместе с ДНК-связывающими кофакторами и связывается с энхансерами, специфичными для генов-мишеней TGF. Ингибиторный Smad7 антагонизирует TGF-сигнализацию, препятствуя связыванию Smad2 и Smad3 с активированным рецепторным комплексом; ИЛ-6 активирует JAK1 и затем рекрутирует STAT3 к фосфорилированному рецептору gp130. ИЛ-6 также активирует Ras/MAP-киназный путь через SHP-2-Gab1-Grb2. Белки семейства SOCS индуцируются STAT3 и связываются с gp130 и JAK1. Затем эти белки SOCS ингибируют сигнальные пути

Рисунок 1 – Ключевые сигнальные пути

1. Этот путь активируется при соответствующей внеклеточной стимуляции, чаще под действием стресса или провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-1. Ядерный фактор-В (NF-B) – это димерный транскрипционный фактор. Активация белков NF-B играет центральную роль в воспалении путем регуляции генов, кодирующих провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, хемокины, факторы роста, и стимулирующих ферментов, таких как циклооксигеназа 2 и индуцибельная NO-синтетаза. Эти цитокины и патогены действуют через различные сигнальные пути,

которые сходятся к активации ИкВ-киназы (ИКК); активация ИКК инициирует фосфорилирование ИкВ на специфических аминоконцевых сериновых остатках, что сопровождается их фосфорилированием и транслокацией в ядро [50, 51].

2. JAK STAT («Signal Transducer and Activator of Transcription»). Цитокины (ИЛ-2-7, ИЛ-9-10, ИЛ-12-13, ИЛ-15, ИЛ-19-24, ИЛ-26, ИФН α , GM-CSF) индуцируют гомодимеризацию и активацию своих когнитивных рецепторов, что приводит к активации связанных с ними JAK-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2) [52, 53].

3. TGF-триггерные сигналы передаются Smads, семейством белков, служащих субстратами для TGF β -рецепторов I и II типа, цитоплазматический домен которых обладает серин/треониновой киназной активностью [54]. Рецептор I типа распознает и фосфорилирует Smad2 и Smad3 (R-Smad), которые ассоциируются с Smad4 (Co-Smad), образуя комплексы, участвующие в связывании ДНК и рекрутировании факторов транскрипции (Рисунок 1). В дополнение к этим агонистическим Smad присутствуют ингибиторные Smad (I-Smad), такие как Smad6 и Smad7, которые связываются с активированными рецепторами и препятствуют связыванию Smad2 и Smad3. Поскольку экспрессия Smad7 индуцируется TGF, он, по-видимому, является регулятором пути TGF/Smad с отрицательной обратной связью.

«В развитии иммунного воспаления активно изучается роль сигнального пути JAK-STAT» [55–64]. «JAK-STAT-путь передает сигналы от внеклеточных молекул (факторы роста, цитокины) через трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. Главным образом хорошо охарактеризовано четыре типа ассоциированных с рецепторами JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 – и около 40 рецепторов цитокинов (как противовоспалительных, так и провоспалительных), которые используют для внутриклеточной сигнализации путь JAK-STAT. JAK – это небольшие молекулы, связанные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов, имеют тирозинкиназный домен, отвечающий за их ферментную активность. Связь лиганда с рецептором приводит к изменению конформации рецептора, активации и транс- и/или аутофосфорилированию двух молекул JAK, которые в свою очередь индуцируют фосфорилирование рецепторов и ассоциированного с ними STAT. Фосфорилированный STAT подвергается диссоциации и димеризации

(через SH2-домена) и транслоцируется в ядро клетки, где инициирует транскрипцию генов-мишеней. В настоящее время именно сигнальная система JAK/STAT является ключевым компонентом регуляции гемопоэза и иммунитета» [55].

1.4. Роль аутоантител

В 2010 г. были разработаны новые «классификационные критерии РА ACR/EULAR» [65]. Особое внимание уделено аутоантителам – «IgM РФ и АЦЦП. Учитываются наибольшие значения одного из этих показателей. Тест считается отрицательным, если результат не превышает верхнюю границу нормы. Если превышает не более чем в 3 раза, результат оценивается двумя баллами и считается низко позитивным. Если результат превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, он считается высоко позитивным и оценивается тремя баллами. При определении РФ качественным методом (только позитивный либо негативный), положительный результат оценивается двумя баллами и считается низко позитивным» [66].

Патогенность аутоантител варьирует в зависимости от типа антитела, специфичности аутоантигена и клинической фазы заболевания. Однако патогенетические механизмы, посредством которых аутоантитела способствуют локальному повреждению тканей и системному воспалению, перекрываются и предполагают участие как во врожденном, так и в приобретенном иммунитете [67–69].

В совокупности указанные механизмы – осаждение иммунных комплексов, антитело зависимая клеточная цитотоксичность, FcγR-опосредованная активация клеток и активация комплемента – создают провоспалительную среду. В воспаленных тканях повреждаются как иммунные, так и паренхимальные клетки за счет высвобождения реактивных форм кислорода, матрикс-деградирующих ферментов, разрушающих матрикс, и протеолитических ферментов [68]. Более того, системное воспаление еще больше нарушает механизмы толерантности В- и Т-клеток, что приводит к увеличению выработки антител и нисходящей спирали продолжающегося аутоиммунитета [67].

Ревматоидный фактор – это циркулирующие аутоантитела (преимущественно IgG и IgM), выделяемые В-клетками, направленные против Fc-фрагмента

молекул IgG, образующих иммунные комплексы. Известно, что эти иммунные комплексы активируют путь комплемента, тем самым способствуя развитию воспаления. Несмотря на широкое применение, диагностическая специфичность и чувствительность РФ ограничена, поскольку он может присутствовать и при других ИРВЗ или инфекционных, онкологических заболеваниях [70]. Кроме того, от 3 до 5% здоровых взрослых людей имеют РФ в сыворотке крови; у пожилых людей этот показатель возрастает до 10–30% [71].

АЦЦП антитела, направленные против пептидов, таких как филлагрин, кератин и виментин, показали свою высокую специфичность (> 95 %) в отношении РА [72]. АЦЦП антитела демонстрируют гораздо большую специфичность, чем IgM РФ по отношению к этому заболеванию [72].

Длительность обнаружения АЦЦП в сыворотке крови пациентов до начала заболевания, по-видимому, зависит от возраста. У пожилых АЦЦП обнаруживаются в сыворотке крови задолго до развития клинических симптомов, у более молодых обнаружение АЦЦП в сыворотке крови происходит в начале заболевания [73].

Помимо использования в качестве диагностических маркеров, антитела к РФ и/или АЦЦП также имеют прогностическое значение при РА. При раннем РА наличие РФ является независимым предиктором эрозивного заболевания, как показано в когортах, наблюдавшихся в течение 5–12 лет [74, 75]. Так же было установлено, что наличие АЦЦП является предиктором плохого прогноза в отношении тяжести заболевания и повреждения суставов [76].

Однако в 2023 г. были продемонстрированы противоречивые данные о протективной роли АЦБ. Группа ученых из Калифорнии показала на модели коллаген индуцированного РА лабораторных животных, что введение смеси антител к АЦБ купирует развитие заболевания [77].

ММП-3 – это протеолитический фермент, который, как полагают, играет ключевую роль в разрушении суставов при РА. У пациентов с РА ММП-3 локально вырабатывается в воспаленном суставе и высвобождается в кровоток. Несколько исследований показали, что в сыворотке крови уровень ММП-3 коррелируют с

уровнем ММП-3, вырабатываемой синовиальной оболочкой, и, таким образом, отражают уровень активности ревматоидного синовита [78, 79]. Т.е. измерения ММП-3 в сыворотке крови является системным маркером, который отражает локальное воспаление суставов. Кроме того, сывороточная ММП-3 может быть специфическим маркером воспаления в синовия, в отличие от СРБ. В некоторых исследованиях сообщалось, что в сыворотке крови уровень ММП-3 снижается у пациентов, которые отвечают на терапию БПВП [80, 81].

В исследовании японских ученых также показано, что ММП-3 является предиктором деструкции суставов и позволяет прогнозировать ответ на терапию БПВП [82].

1.5. Стратегии терапии РА

За последние десятилетия в лечение РА произошли существенные изменения. В середине 1980-х годов большинство пациентов в основном применяли комбинированные парентеральные препараты солей золота и другие умеренно эффективные препараты, такие как пеницилламин, сульфасалазин (СУЛЬФ), делагил или гидроксихлорохин, либо плохо переносимые алкилирующие цитостатики (хлорамбуцил, циклофосфан). Практика их применения заключалась в том, чтобы при неэффективности БПВП назначить другой препарат.

В 1951 г. Gubner R. предложил МТ для лечения РА. Последующие исследования подтвердили эффективность МТ (Groff, 1983; Steinsson, 1982; Willkens, 1980). Первые плацебо-контролируемые исследования МТ в сравнении с плацебо у пациентов с РА были зарегистрированы в 1980-х годах. С того времени МТ стал препаратом первой линии терапии [83, 84].

Данные самого большого числа (по сравнению с другими БПВП) РПКИ, их метаанализ [85–89] и опыт применения препарата в реальной клинической практике [90, 91] свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости монотерапии МТ на ранней и на развернутой стадиях РА. При проведении комбинированной терапии БПВП МТ является «якорным» препаратом имеет статус «золотого стандарта» в лечении РА [85].

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении механизмов развития РА [92–94], что способствовало расширению возможностей патогенетической терапии заболевания. В 2008 г. международная группа ведущих экспертов-ревматологов и пациентов выступила с инициативой разработки рекомендаций для эффективного контроля терапии РА «Тreat to Target – T2T» – «Лечение до достижения цели» [95].

«В 2010 г. в международной программе была представлена стратегия «Лечение до достижения цели», в которой были представлены развернутые рекомендации по ведению пациентов с РА» [95–99], где обозначены рекомендации по оптимальному ведению больных и общий принципы, но не указаны конкретные методы лечения. «На основе данных достигнутого консенсуса, полученных при системном анализе литературы, были описаны стратегические терапевтические подходы, обеспечивающие наилучшие результаты» [95].

Международным комитетом «на основании общих принципов разработаны 10 рекомендаций по лечению РА до достижения цели, основанных на научных доказательствах и мнении экспертов:

1. Первичной целью в терапии РА является достижение состояния ремиссии.
2. Под термином «клиническая ремиссия» предполагается отсутствие признаков значимой воспалительной активности.
3. Главной целью является достижение ремиссии» [95], но при стабильном состоянии и длительно протекающем заболевании альтернативной целью можно считать достижение низкой активности заболевания.
4. При недостижении цели лечения нужно «пересматривать лекарственную терапию не реже 1 раза в 3 месяца.
5. Нужно регулярно осуществлять оценку и документировать данные об активности заболевания: каждый месяц при умеренной/высокой активности» [95], один раз в 3–6 месяцев у пациентов с ремиссией/низкой активностью.
6. Для определения тактики лечения нужно применять подтвержденные «комплексные показатели активности заболевания, включающие оценку состояния суставов.

7. Для принятия клинических решений необходимо учитывать нарушения функции суставов и структурные изменения» [95].

8. В течение всей жизни пациента должна поддерживаться цель лечения.

9. Необходимо учитывать, что «на активность заболевания могут повлиять индивидуальные особенности пациента, сопутствующие заболевания и риски, связанные с приемом лекарственных препаратов.

10. Пациент должен быть знать о цели лечения и запланированной стратегии ее достижения» [95] под обязательным наблюдением врача-ревматолога.

Разработка и внедрение в практику новых лекарственных средств, таких как ГИБП, и применение стратегии «Лечение до достижения цели» способствуют достижению ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов с РА. Однако несмотря на достигнутые успехи все же доля пациентов, достигших цели лечения, а тем более безлекарственной ремиссии, все же не велика.

Тем не менее ранняя диагностика, прогнозирование исходов РА и эффективности терапии затруднены из-за гетерогенности самого заболевания и отсутствия чувствительных и специфичных клинических, инструментальных и иммунобиологических биомаркеров, характеризующих особенности иммунновоспалительного процесса у пациента [85, 86].

Изучение этой проблемы представляется особо актуальным в свете данных о вариабельности «ответа» на тот или иной ГИБП (первичная резистентность), непредсказуемом снижении эффективности терапии в процессе длительного применения ГИБП (вторичная резистентность) и риске развития тяжелых нежелательных реакций (НР).

Безусловно у пациентов с РА все ГИБП приблизительно «в одинаковой степени эффективнее стандартных БПВП. Однако в 30–60% случаев не удается достичь ремиссии» [36]. Отметим, что «некоторые пациенты изначально не «отвечают» на терапию (первичная резистентность). Кроме того, возможна и вторичная резистентность, когда наблюдается снижение эффективности, несмотря на увеличение дозы или перевод на другой препарат со сходным механизмом действия» [36]. Вероятно, что такие ситуации «обусловлены несовершенством современных

подходов к лечению РА, в основе которых принцип «проб и ошибок» (trial-and-error), который, в свою очередь, основан на эмпирическом подборе терапии» [95] и недостаточной объективности комбинированных индексов активности заболевания. Невозможность правильной оценки патогенетически обусловленных вариантов течения РА затрудняет реализацию концепции «Лечение до достижения цели». Дальнейший прогресс в лечении РА может быть связан с разработкой новых, более мощных и безопасных лекарственных средств, а также с совершенствованием подходов к их выбору и тактике применения [100].

Широкое внедрение ГИБП в реальную клиническую практику [100–102] и «кардинальные изменения стратегии лечения РА связаны с применением концепции *Лечение до достижения цели*» [103–106], которая «концентрирует внимание на необходимости раннего назначения БПВП терапии и ее контроля для достижения ремиссии» [107], привели к необходимости создания регистров больных РА.

«Создание регистров больных РА и другими ИВРЗ является важнейшим фактором изучения клинических, научных и социальных проблем ревматологии» [108, 109]. «Они создаются во многих странах и на международном уровне за последние 10–15 лет и решают разные задачи» [13, 110–112], но основная – изучение безопасности и эффективности терапии РА. «Безусловно «для оценки эффективности и безопасности лечения БПВП и ГИБП – РПКИ по-прежнему остаются «золотым стандартом» на этапе их апробации и внедрения, однако они не могут ответить на многие принципиально важные вопросы оптимального ведения с РА в реальной клинической практике». Отметим некоторые:

- сравнительная безопасность и эффективность различных методов фармакотерапии, особенно *новых* ГИБП;
- влияние пола» [95], этнической принадлежности, возраста, коморбидности (и мультиморбидности) [113] на эффективность и безопасность фармакотерапии;
- оценка исходов РА на основе анализа прогностических «конечных точек» – трудоспособность, потребность в протезировании суставов инвалидность, летальность;

- влияние редких, но потенциально серьезных НР, например оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований, и др.
- фармакоэкономические аспекты РА.

Для ответов на данные вопросы нужны долгосрочные и дорогостоящие исследования, с большим количеством пациентов. Возможные «ограничения РПКИ прослеживаются на примере МТ, который, по данным этих исследований не отличается от других БПВП эффективностью и безопасностью» [114], однако «существенно превосходит их по этим характеристикам в реальной клинической практике» [88, 114–116]. Как видно, лишь по данным РПКИ достаточно сложно сформулировать рекомендации по ведению пациентов с РА на основе на принципов «доказательной медицины». Предполагается, что материалы регистров пациентов и сформированных административных баз данных, вместе с результатами хорошо спланированных «стратегических» [117] и наблюдательных исследований [118], создают предпосылки для ответа на эти и другие вопросы. Значимость этих научно обоснованных источников была доказана появлением в последние годы систематических обзоров данных регистров пациентов [111]. Их результаты вошли в клинические национальные и международные рекомендации по лечению пациентов с РА [119], хоть и с более низким уровнем «доказательности», чем результаты РПКИ.

Тем не менее «ранняя диагностика, прогнозирование эффективности терапии и в целом исход РА сложно не только из-за гетерогенности самого заболевания, но и из-за отсутствия чувствительных и специфичных клинических, инструментальных и иммунобиологических биомаркеров» [120], характеризующих особенности иммуновоспалительного процесса у конкретного пациента [121].

НР, развившиеся в результате применения ГИБП, условно можно разделить на инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые), включая оппортунистические, инфузионные и локальные реакции, злокачественные новообразования, редкие (интерстициальные заболевания легких, демиелинизация, сердечная недостаточность, перфорация желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность), аутоиммунные, неожиданные. Основное внимание уделяется инфекциям, т.к. их возник-

новение в период лечения четко связано со свойствами ГИБП и обусловлено взаимодействием ГИБП с патогенетическими звеньями врожденной и адаптивной систем иммунитета, повышающими риск развития новой и реактивации имеющейся латентной инфекции. Широкое использование ингибиторов ФНО α (инфиликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДА) показало, что они, практически в равной степени, повышают риск бактериальных серьезных инфекций (СИ), особенно в первые 6 мес. Нарастание процента пневмоний (также в течение первых 6 мес) позволяет считать такой отрезок времени «окном» максимального риска [122, 123], для которого характерны также СИ кожи и мягких тканей [124]. На фоне лечения ингибиторами ФНО α был отмечен рост случаев реактивации латентной туберкулезной инфекции. Поэтому всем больным перед назначением ГИБП должен проводиться скрининг на туберкулез и профилактическое лечение в случае обнаружения латентной туберкулезной инфекции [125]. Влияние ГИБП на развитие злокачественных новообразований остается неуточненным, в контексте риска их возникновения, обусловленного самим РА [126].

«В настоящее время ГИБП включают класс препаратов, получивших название ингибиторов ФНО α (ЭТЦ, ИНФ, АДА, голимумаб – ГЛМ и цертолизумаба пэгол – ЦЗП); блокатор активации Т-лимфоцитов – абатацептом (АБЦ), ингибитор рецепторов интерлейкина ИЛ-6 тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ)» [126]; ингибиторы янус-киназ (Таблица 3)

ГИБП заняли важное место в лечении РА и других ИВРЗ. Это послужило основанием для разработки биоэквивалентных аналогов этих лекарственных препаратов (biosimilar), внедрение которых в перспективе позволят снизить стоимость терапии [127]. «В большинстве случаев ингибиторы ФНО α назначают в комбинации с МТ при недостаточной эффективности последнего, и очень редко в виде монотерапии (АДА, ЦЗП, ЭТЦ) – при наличии противопоказаний или плохой переносимости МТ» [128]. «По клинической эффективности, так и в воздействие на прогрессирование деструкции суставов комбинированная терапия ингибиторами ФНО α и МТ превосходит монотерапию ингибиторами ФНО α » [129].

«Данные об эффективности комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и другими БПВП (лефлуномид – ЛЕФ), ограничивающиеся наблюдательными исследованиями и анализом материалов регистров. Важно отметить, что на фоне комбинированной терапии МТ с ингибиторами ФНО α происходит замедление прогрессирования деструкции суставов, которое не зависит от клинической эффективности терапии» [130].

Таблица 3 – ГИБП и ингибиторы янус-киназ, применяемые для лечения РА

<i>ГИБП и ингибиторы янус-киназ, применяемые для лечения РА</i>
Ингибиторы ФНО α
Инфликсимаб
Адалимумаб
Этанерцепт
Голимумаб
Цертолизумаба пэгол
Блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов
Абатацепт
Блокаторы ИЛ-6 рецепторов
Тоцилизумаб
Анти- В- клеточный препарат
Ритуксимаб
Ингибиторы янус-киназ
Тофацитиниб
Барицитиниб

ГИБП заняли важное место в лечении РА и других ИВРЗ. Это послужило основанием для разработки биоэквивалентных аналогов этих лекарственных препаратов (biosimilar), внедрение которых в перспективе позволят снизить стоимость терапии [127]. «В большинстве случаев ингибиторы ФНО α назначают в комбинации с МТ при недостаточной эффективности последнего, и очень редко в виде мо-

нотерапии (АДА, ЦЗП, ЭТЦ) – при наличии противопоказаний или плохой переносимости МТ» [128]. «По клинической эффективности, так и в воздействие на прогрессирование деструкции суставов комбинированная терапия ингибиторами ФНО α и МТ превосходит монотерапию ингибиторами ФНО α » [129]. «Данные об эффективности комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и другими БПВП (лефлуномид – ЛЕФ), ограничивающиеся наблюдательными исследованиями и анализом материалов регистров. Важно отметить, что на фоне комбинированной терапии МТ с ингибиторами ФНО α происходит замедление прогрессирования деструкции суставов, которое не зависит от клинической эффективности терапии» [130].

«В реальной клинической практике, несмотря на высокую эффективность ингибиторов ФНО α у пациентов с тяжелым РА, резистентным к стандартным БПВП, долгосрочное применения этих препаратов свидетельствует, что 1/3 пациентов рефрактерны к терапии, менее чем у 1/3 удается достигнуть ремиссии, у некоторых развиваются НР, приводящие к прерыванию лечения, другие имеют противопоказания для их назначения» [99]. что «стало мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению РА, связанного с воздействием на другие патогенетические механизмы РА» [131, 132].

1.6. Методы оценки активности РА

Ключевым значением в реализации стратегии «Лечение до достижения цели» является количественная оценка активности РА, для которой используют различные составные индексы: модифицированный индекс DAS28 (Disease Activity Score 28), клинический (CDAI – Clinical Disease Activity Index) и упрощенный (SDAI – Simplified Disease Activity Index). Они основаны на подсчете числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС) из 28 суставов (плечевые, локтевые, лучезапястные, 1–5 пястно-фаланговые, 2–5 проксимальные межфаланговые и коленные) и общей оценке состояния здоровья пациента (ОСЗП) по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). «Более того, SDAI и CDAI предусматривают общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по ВАШ от 0

до 10 см. Индексы DAS28 и SDAI включают также острофазовые показатели – СОЭ (DAS28-СОЭ) и СРБ (DAS28-СРБ, SDAI), а CDAI учитывает только клинические параметры активности заболевания» [240].

Различные индексы активности РА (DAS28 [СОЭ], RAPID 3, SDAI, CDAI) используются в клинической практике, в том числе «ряд субъективных показателей, которые могут существенно различаться в зависимости от сопутствующих заболеваний» [240], некорректной оценки пациента, который не всегда может понять, влияет ли на его самочувствие хронический артрит или факторы, не имеющие прямой связи с воспалением, счет болезненных или припухших суставов также далеко не всегда характеризует имеющиеся у пациента нарушения, связанные с РА. Также не являются специфическими «лабораторные показатели, включенные в индексы активности (С-реактивный белок [СРБ] и скорость оседания эритроцитов [СОЭ])» [240]. Факторами ускорения СОЭ могут являться анемия, гиперхолестеринемия, беременность, воспаление, женский пол, пожилой возраст; факторами замедления – серповидноклеточная анемия, сфероцитоз, акантоцитоз, полицитемия, лейкоцитоз, микроцитоз, гипофибриногенемия, гипербилирубинемия, застойная сердечная недостаточность, кахексия. Уровень СРБ может возрастать в 100 и более раз вследствие воспаления, инфекции или травматического повреждения. В связи с этим предпринята попытка оценки иммунологической активности РА с анализом показателей, играющих ключевое значение в развитии суставной деструкции в синовиальном воспалении. Оценка показателей цитокинового профиля при этом играет важную роль.

«Достижение ремиссии и высокая клиническая эффективность на фоне терапии подкожной формой МТ связана со значительным снижением числа провоспалительных цитокинов, факторов роста и хемокинов через 12–24 недели терапии. В литературе отмечается положительная динамика показателей цитокинового профиля при применении МТ» [240].

В большинстве исследований у больных РА, получающим МТ в синовиальной оболочке, отмечалось уменьшение уровня ФНО α и ИЛ-1 [133,134], а также «выявлено снижение плазменного уровня провоспалительных цитокинов на фоне

терапии» [135]. «При оценке динамики субпопуляций Т-лимфоцитов у больных РА на фоне лечения была обнаружена активация ИЛ10-позитивных клеток (с 0,65 до 1,3%; $p = 0,009$), а также снижение уровня ФНО α -позитивных CD4 $^+$ Т-лимфоцитов (с 8,53 до 6,17%; $p = 0,021$), а также активация ИЛ10-позитивных клеток (с 0,65 до 1,3%; $p = 0,009$)» [136]. «Кроме того, предполагается, что прием МТ подавляет индуцированную ФНО α активацию ядерного фактора каппа В (NF κ B). Тем самым предотвращается дальнейший синтез хемокинов и провоспалительных цитокинов» [137]. «На культуре клеток в ходе экспериментов было продемонстрировано снижение выработки провоспалительных цитокинов (ИФН γ , ФНО α , G-CSF) активированными Т-лимфоцитами, когда был добавлен МТ и препарата не оказал влияние на уровень ИЛ-8» [138].

А. Н. Gerards и соавт. обнаружили «снижение продукции ИФН γ с 21 до 5,8 нг/мл и GM-CSF в культурах клеток больных РА через 2 ч после первого приема 10 мг МТ ($n = 10$)» [138]. Также они показали, что МТ практически не влияет на цитокины, продуцируемые моноцитами [138].

Явным преимуществом ГИБП является их селективное воздействие на определенные звенья иммунопатогенеза при минимальном нарушении нормальных механизмов иммунного ответа. По данным J. Yamana и соавт. [139] «на фоне терапии ТЦЗ и ингибиторами ФНО α у 42 пациентов с РА при сравнении динамики показателей цитокинового профиля к 24-й неделе терапии в группе ингибиторов ФНО α в большей степени регистрировалось снижение уровня хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, MIP 1, хемокин лиганд 20 – SCL20), по сравнению с группой ТЦЗ, где в первую очередь было выявлено снижение концентрации цитокинов, связанных с Т-клетками (ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12, GM-CSF, ФНО)» [139]. Кроме того, в исследовании L. Knudsen и соавт. [140] было установлено, что «на фоне терапии ЭТЦ в периферической крови больных происходит снижение сывороточного уровня хрящевого гликопротеина (YKL-40), уровня VEGF, ИЛ-6 и фактора мигрирующего миграцию макрофагов (MIF)» [140].

Несмотря на достигнутый прогресс в лечении РА, у большей части пациентов остается необходимость продолжительного приема БПВП, а также различных

симптоматических препаратов. Хроническое прогрессирующее течение заболевания и постоянное лечение зачастую вызывают появление необратимые осложнения и побочных эффектов, которые проявляются разными явлениями: меняется внешний вид, появляется эмоциональная лабильность, нарушается сон, физический дискомфорт и существенно снижаются функциональные возможности [132,141].

Успешной адаптации к новым условиям жизни способствуют психологические особенности больных. Однако это происходит не всегда. Не редко у пациентов происходят психологические нарушения, которые необходимо корректировать, в том числе, медикаментозной терапией. Но ошибочно полагать такие расстройства исключительно результатом тяжелого хронического заболевания – РА. Исследованиями доказано, что зачастую у депрессии РА имеется единый провоцирующий фактор – психосоциальный стресс. Всесторонне рассматривать эффект психотропного лечения на психологические отклонения, воспаление и боль позволяет «модель уязвимости- стресса». Кроме того, с ее помощью можно выделить ряд общих патогенетических механизмов депрессии и РА, оказывающих влияние на воздействие стрессовых факторов на нейроиммунную и нейроэндокринную регуляцию на фоне специфического предрасположения [142].

К сожалению, у пациентов с РА психические нарушения не принимаются во внимание и не лечатся, т.к. врачи занимаются физическими аспектами болезни, рассматривая случающиеся депрессии и возникающие тревоги всего лишь как обычную реакцию на хроническое заболевание. Затруднительна диагностика депрессии и вследствие того, что имеются признаки РА, схожие с ее симптоматикой, к примеру, снижение веса хроническая усталость, максимальная выраженность симптомов недомогания в утренние часы, бессонница, потеря веса, ухудшение аппетита) [142].

Приблизительно «у 30% больных РА фиксируются устойчивые боли, высокая утомляемость и функциональные нарушения вместе с низкими показателями объективных признаков воспаления» [143]. «Такое расхождение указывает на необходимость более детальной оценки статуса больного, учитывающей дополнитель-

ные факторы, несвязанные непосредственно с воспалительными изменениями. Одним из наиболее значимых факторов является психологический статус больного. Хроническое заболевание с неопределенным прогнозом, сопровождающееся стойким болевым синдромом, нередко приводит к развитию тревожно-депрессивных расстройств, которые коррелируют с активностью заболевания и обычно рассматриваются как коморбидная патология» [145]. «Выраженность психологического дистресса по данным опросников для оценки тревоги и депрессии являлась одним из ключевых факторов, определяющих значение общей оценки боли (ООБ) при РА» [146]. В то же время «вероятность возникновения тревоги и депрессии во многом зависит от психологических особенностей пациента» [146]. S. Ryan и В. McGuire [147] обследовали 317 больных РА с помощью опросников, характеризующих боль, тревогу, депрессию, катастрофизацию боли, автономность, связанность и компетентность. Вывод – «большая связанность ассоциировалась с меньшей выраженностью депрессии, а большая автономность являлась предиктором менее выраженной тревожности» [147].

Для оценки психологического статуса у пациентов с РА в реальной клинической практике помогают опросники характера боли по painDETECT, наличие тревоги и депрессии по HADS (Hospital Anxiety and Depression scale). Безусловно нужны дальнейшие исследования, чтобы разработать рекомендации по оценке психологических факторов, способных влиять на оценку воспалительной активности и эффективность лечения при РА [148].

Имеется и «проблематичность в выборе критериев клинической ремиссии, а, именно, недостаток сведений об использовании на практике нового ее определения с помощью индекса SDAI вместо традиционного индекса DAS28» [149]. «Также в стратегии активного контроля не определено место инструментов для самостоятельной оценки («self – reported»), позволяющих пациентам самостоятельно оценивать свое состояние, к примеру RAPID3» [150]. Целесообразно изменение критериев ремиссии «Boolean» [151]. Но в то же время требуется уточнение важности инструментальных методов: таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов. В настоящее время особое значение

для объективизации глубины ремиссии заболевания уделяется именно УЗИ [152]. Важное значение имеет уточнение роли современных иммунологических маркеров как эффективных инструментов мониторинга и прогнозирования ответа на терапию. Несовершенство лабораторных индексов, резистентность к ГИБП и БПВП, приводят к разработке новых индексов активности заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Сплошной одномоментный ретроспективный анализ течения больных с ранним РА, включенных в регистр ОРЕЛ, наблюдавшихся в «ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой» с ранним РА, получающим терапию согласно стратегии «Лечение до достижения цели» в 2012–2014 гг. с последующим перспективным наблюдением и оценкой отдаленных результатов в 2019–2021 гг.

В исследование было включено 100 больных с ранним РА, которые в первый год заболевания получали лечение согласно стратегии «Лечение до достижения цели», далее пациенты наблюдались в рамках реальной клинической практики и были обследованы повторно через 6 лет. Через 48 недель от начала лечения у одного пациента диагноз изменился на системную красную волчанку (СКВ). На протяжении 5 лет у части пациентов диагноз также был пересмотрен у 2 пациентов: диагноз изменился на псориатический артрит у 2 пациентов на СКВ, 2 пациента умерли из-за онкологических заболеваний (рак мочевого пузыря и рак молочной железы). Проспективно было прослежено 93 пациента с РА, дизайн исследования – на Рисунке 2.



Рисунок 2 – План исследования

«Критерии включения в исследование больных с ранним РА:

1) достоверный диагноз РА (по критериям ACR-EULAR 2010 г.).

2) высокая активность заболевания: ЧПС ≥ 3 , SDAI ≥ 11 , СОЭ (по методу Вестергрена) ≥ 28 мм/ч или СРБ ≥ 10 мг/л;

3) длительность симптомов менее 6 месяцев» [240];

4) «отсутствие терапии БПВП до включения в исследование;

5) возраст от 18 до 70 лет;

6) наличие неблагоприятных прогностических факторов: обнаружение АЦЦП, IgM РФ, эрозивных изменений суставов по данным стандартной рентгенографии;

7) адекватная контрацепция для пациентов детородного потенциала» [240].

«Критерии «невключения» в исследование больных с ранним РА:

1) тяжелые активные инфекции (ВИЧ, активный вирусный гепатит, туберкулез, и др.), тяжелые нарушения функции внутренних органов (сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, почечная, печеночная, декомпенсированный сахарный диабет и др.);

2) беременность и кормление грудью;

3) аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе» [240];

4) демиелинизирующие заболевания нервной системы;

5) «любые злокачественные новообразования или предраковые состояния, либо предраковые состояния в анамнезе за последние 5 лет» [240];

6) неполный объем ретроспективных данных в медицинской документации;

7) невозможность наблюдения за больным в течение первого года;

8) отсутствие биологического материала (сывороток крови);

9) невозможность контрольного визита через 6 лет

Выведение пациента из исследования

Пациент может быть выведен из исследования в следующих ситуациях:

1) развитие нежелательного явления, делающего невозможным продолжение терапии;

2) отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании

Выведение из исследования не влияет на выбор терапии у данного пациента в дальнейшем.

2.2. Терапия в рамках исследования

Всем больным после включения в исследование назначалась терапия МТ в начальной дозе 10 мг в неделю в зависимости от переносимости дозировку увеличивали по схеме.

Схема назначения метотрексата (подкожное введение)

1) 10 мг в неделю – 2 недели – контроль анализов крови (общий, биохимический – контроль безопасности).

2) 15 мг в неделю – 2 недели – контроль анализов крови (общий, биохимический – контроль безопасности).

3) 20 мг в неделю – 2 недели – контроль анализов крови (общий, биохимический – контроль безопасности).

4) 25 мг в неделю – 2 недели – контроль анализов крови (общий, биохимический – контроль безопасности), далее на каждом запланированном визите.

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась на каждом визите (в течение первого года наблюдения было 5 визитов 1 раз в 3 месяца) с помощью опроса больного, физикального исследования и проведения лабораторных анализов крови. Минимальный объем лабораторных исследований на визите:

- общий (клинический) анализ крови с определением лейкоцитарной формулы;
- СОЭ (по Вестергрену);
- биохимический анализ крови: глюкоза, АЛТ, АСТ, креатинин.

Случаи выявления нежелательных явлений (включая изменения лабораторных показателей) фиксировались в первичной документации. Особое внимание уделялось случаям, которые в соответствии с принципами ICH GCP определяются как наступившие при применении лекарственных препаратов – смерть и угрожающие жизни состояния (включая онкологические заболевания), инвалидизация, госпитализация или ее удлинение, врожденные аномалии. Также учитывалось наличие степени взаимосвязи проводимой терапии с развитием нежелательного явления (нет связи, связь маловероятна, возможна, вероятна, связь определено есть).

«Каждые 12 недель больных осматривал эксперт и в зависимости от активности заболевания решался вопрос о смене лечения или продолжении прежней терапии. К лечению добавлялись ГИБП при недостаточной эффективности МТ» [240] или плохой переносимости, протокол лечения – на Рисунке 3.



Рисунок 3 –Протокол лечения

В случае хорошего терапевтического ответа (снижение SDAI на 17 баллов от первоначального значения) или достижения к этому моменту ремиссии (SDAI < 3,3) схема терапии не менялась.

Если вышеописанных параметров достигнуть не удавалось, или возникала лекарственная непереносимость, в терапию вносились изменения. В сомнительных случаях при принятии решения об изменении/сохранении схемы терапии учитывались дополнительные клиничко-лабораторные и инструментальные (УЗИ, МРТ) данные, и тогда решение принимали коллегиально с участием главного исследователя и координатора исследования.

При недостаточной эффективности к терапии МТ был добавлен ингибитор ФНО- α АДА в дозе 40 мг / 2 нед п/к или ЦЗП по схеме. В отдельных случаях по особым показаниям (наличие частых ОРВИ, непереносимость АДА, невозможность проведения подкожных инъекций) был назначен АБЦ в дозе 750 мг/мес в/в.

При непереносимости МТ в качестве синтетического БПВП был назначен ЛЕФ в дозе 20 мг/сут. При непереносимости или наличии противопоказаний к

назначению ЛЕФ были назначены другие БПВП (СУЛЬФ, гидроксихлорохин и др.) на основании индивидуального выбора.

В случае неэффективности схемы МТ + АДА через 3 мес. либо непереносимости АДА вместо него был назначен АБЦ. При недостаточной эффективности МТ + АБЦ через 3 мес либо непереносимости АБЦ вместо него был назначен РТМ.

Сопутствующая терапия

Допускается следующая терапия:

1) преднизолон до 10 мг/сут или метилпреднизолон до 8 мг/сут (если назначен до включения в исследование);

2) внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГК) не чаще 1 раза за 3 мес.;

3) при непереносимости МТ допускается заменять его на другие БПВП (ЛЕФ, СУЛЬФ);

4) больным могут применяться селективные и неселективные НПВП, локально (мази/гели) и системно (в/мышечно, внутр,) и др.);

5) назначение противоревматических препаратов может осуществляться только в установленных дозировках по стандартным режимам, в том числе контроль безопасности проведения лечения в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 23];

б) не разрешается одновременное применение нескольких ГИБП

При необходимости пациентам проводилось назначение или коррекция терапии сопутствующих заболеваний, назначенная в соответствии с показаниями, с учетом лекарственных взаимодействий.

2.3 Клинико-иммунологическая характеристика больных до включения в исследование

Как видно из Таблицы 4, большинство больных были женского пола (83%), с ранним РА, среднего возраста, серопозитивные по IgM РФ и АЦЦП, имели высокую активность воспалительного процесса, I или II рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности по HAQ.

Таблица 4 – Клинико-иммунологическая характеристика больных до включения в исследование (n = 93)

Показатель	Значения
Мужчины/женщины, n (соотношение)	16/77 (1:4,8)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	58 [49; 66]
Длительность заболевания, Me [25-й 75-й перцентили]	6 [4; 19]
Рентгенологическая стадия, n (%): I /II/III/IV	13 (13,9)/ 70 (75,2)/ 8 (8,6)/2 (2,1)
Функциональный класс, n (%): I /II/III/IV	23 (24,7)/ 56 (60,2)/ 14 (15,05)/ 0
СОЭ по Вестергрелю, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	35 [19,5; 45,5]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	26,9 [6,4; 43,9]
DAS28-СОЭ, Me [25-й 75-й перцентили]	5, 4 [4,79; 6,27]
ЧБС, Me [25-й 75-й перцентили]	9 [5; 15]
ЧПС, Me [25-й 75-й перцентили]	6 [4; 12]
SDAI, Me [25-й 75-й перцентили]	28,4 [19,2; 38,46]
CDAI, Me [25-й 75-й перцентили]	26,5 [17; 36,1]
HAQ, Me [25-й 75-й перцентили]	1,377 [0,87; 2,12]
РФ-позитивные, n (%)	76 (81,7)
АЦЦП-позитивные, n (%)	68 (73,1)
АМЦВ- позитивные, n (%)	56 (84)

2.4. Клинические методы исследования

«Клинический осмотр суставов включал стандартные методы оценки ЧБС и ЧПС:

1. Выраженность боли в суставах, оцениваемая пациентом по 100-миллиметровой ВАШ, где за 0 принимается отсутствие боли, за 100 мм – максимальная интенсивность боли.

2. Оценка суставного синдрома с использованием количественных показателей:

– ЧБС – количество суставов, болезненных при пальпации (0–68);

– ЧПС, определяемое при визуальной оценке и при пальпации (0–66) по двухбалльной шкале: 0 – отсутствие припухлости, 1 – припухлость есть.

3. Общая оценка состояния здоровья по отдельной оценке пациента и врача по 100 мм ВАШ, где 0 – хорошее самочувствие, 100 мм – максимально плохое самочувствие.

4. Продолжительность утренней скованности (в минутах)» [153].

«Количественная оценка активности РА проводилась с помощью индексов активности:

– модифицированный индекс *DAS28-COЭ (Disease Activity Score 28-ESR)*» [154];

– «клинический *CDAI (Clinical Disease Activity Index)*» [155];

– «упрощенный *SDAI (Simplified Disease Activity Index)*» [156].

«Все они основаны на подсчете ЧБС и ЧПС из 28 суставов» [153] (плечевые, локтевые, лучезапястные, 1–5 пьстно-фаланговые, 2–5 проксимальные межфаланговые и коленные) и общей оценке состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале. Кроме того, «индексы CDAI и SDAI предусматривают общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по ВАШ от 0 до 100 мм» [240]. Индекс CDAI учитывает клинические параметры активности заболевания, а DAS28 и SDAI – острофазовые показатели (СОЭ и СРБ) – СОЭ (*DAS28-СОЭ*) и СРБ (*DAS28-СРБ, SDAI*).

Активность РА классифицировалась, как представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Количественная оценка активности РА

<i>Активность</i>	<i>Ремиссия</i>	<i>Низкая</i>	<i>Средняя</i>	<i>Высокая</i>
DAS28-СОЭ, баллы	< 2,6	< 3,2	3,2–5,1	> 5,1
SDAI, баллы	3,3	< 11	11–26	> 26
CDAI, баллы	2,8	< 10	10–22	> 22
DAS28-СРБ, баллы	< 2,6	< 3,2	3,2–5,1	> 5,1

«Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR. «Хороший эффект терапии» соответствует снижению на 1,2 балла и более при итоговом значении DAS 28, не превышающем 3,2 балла. Эффект расценивался как удовлетворительный при снижении DAS 28 на 0,6–1,2 балла и итоговом DAS 28 от 3,2 до 5,1. При снижении DAS 28 на 0,6–1,2 балла и сохраняющейся высокой активности болезни ($DAS\ 28 > 5,1$), а также при снижении DAS 28 менее чем на 0,6 балла пациент считается не ответившим на лечение» [157, 158]

«Ремиссию заболевания оценивали по критериям EULAR» [158], «с помощью индексов активности SDAI и CDAI, а также разработанных в 2011 году совместно «EULAR и ACR критериев ремиссии РА» для применения в клинических исследованиях» [149]. «Согласно рекомендациям, ремиссией считается состояние, при котором ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , уровень СРБ ≤ 1 мг/дл, оценка состояния здоровья по мнению пациента ≤ 1 (по ВАШ от 1 до 10 см) или значение SDAI $\leq 3,3$ » [240].

«Функциональный статус пациентов оценивался по Стэнфордскому опроснику состояния здоровья HAQ. Этот валидированный опросник состоит из восьми групп вопросов, касающихся повседневной активности пациента» [159].

«Затруднения, возникающие у больного при выполнении тех или иных действий, оценивалось по 4-балльной шкале:

- 0 – выполняется без затруднений,
- 1 – с небольшими затруднениями,
- 2 – с большим трудом,
- 3 – выполнить такое действие невозможно.

При расчете «HAQ» в каждой из восьми групп вопросов выбирался максимальный балл, максимальные баллы групп суммировались, затем вычислялось среднее арифметическое значение. Таким образом, «HAQ» может принимать значения от 0 до 3. Минимальными клинически значимыми являются изменения индекса «HAQ» на 0,22 балла. Популяционные значения индекса HAQ варьируются от 0 до 0,5 баллов» [159].

2.4.1. Валидированный опросник «Short Form Medical Outcomes Study (SF-36)»

«Для оценки качества жизни (КЖ) у пациентов с РА, является валидированный опросник Short Form Medical Outcomes Study (SF-36)» [160,161]. «Модель, лежащая в основе конструкции шкал и суммарных измерений опросника «SF-36», имеет три уровня:

- 1) 36 вопросов;
- 2) 8 шкал, сформированных из 2–10 вопросов;
- 3) 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы.

35 вопросов использовались для расчета баллов по 8 шкалам, 1 – для оценки динамики состояния пациентов за прошедшие 4 недели. Каждый вопрос использовался при расчете баллов однократно.

Анализ КЖ проводился по следующим шкалам:

1. Физическое функционирование – «Physical Functioning» (PF) – это шкала, которая измеряет физическую активность» [160].

2. «Ролевое физическое функционирование – «Role Physical» (RP) – шкала, показывающая роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает то, в какой степени здоровье ограничивает выполнение нормальной деятельности.

3. Шкала боли – «Bodily Pain» (BP) – оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияния на возможность заниматься нормальной деятельностью.

4. Общее состояние здоровья – «General Health» (GH) – шкала измеряющая текущее состояние здоровья.

5. Шкала жизнеспособности – «Vitality» (VT) – оценка пациентом чувства полной силы и энергии.

6. Шкала социального функционирования – «Social Functioning» (SF) – оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общение, проведение времени с друзьями, семьей, соседями обществом)» [160].

7. «Ролевое эмоциональное функционирование – «Role Emotional» (RE) – это оценка, того в какой степени эмоциональное состояние мешает выполнению работы.

8. Психологическое здоровье – «Mental Health» (MH) – оценивает общий показатель положительных эмоций» [160].

«Для всех шкал при полном отсутствии каких-либо ограничений или нарушений здоровья максимальное значение было равно 100. Чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше КЖ по этому параметру. Перед подсчетом показателей по 8 шкалам проводилась ответы были перекодированы (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ), а затем выведены значения каждой шкалы - суммирование перекодированных ответов в соответствии с методологией, представленной авторами опросника в руководстве по применению SF-36» [162].

«Расчет баллов КЖ по каждой из 8 «трансформированных» шкал проводился по трансформированной формуле:

$$\frac{[\Sigma - Min]}{[Max - Min]} \times 100, \quad (2.1)$$

где Σ – суммарный счет шкалы;

Min – минимально-возможное значение шкалы;

Max – максимально-возможное значение шкалы.

Далее рассчитывались средние значения и стандартные отклонения для каждой шкалы» [160].

Опросник боли «PainDETECT» «был разработан и предварительно валидизирован для пациентов с болью в спине. «PainDETECT» включает 9 пунктов, включая схему-изображение человеческой фигуры для указания заинтересованных мест, шкалу ВАШ и опросник для выявления спонтанных и вызванных нейропатической болью симптомов» [163]. «7 пунктов оценивают интенсивность сенсорных ощущений в диапазоне от «совсем нет» до «очень сильно», 2 пункта при помощи рисунка оценивают иррадиацию болей и временные характеристики индивидуального болевого паттерна. Выраженность каждого симптома оценивается в баллах, затем высчитывается общий. Более 19 баллов означает, что у пациента вероятно есть компонент нейропатической боли, от 13 до 18 баллов – показания неоднозначны, но болевой компонент может иметь место. Диагностическая ценность вопросника составляет 3%» [163].

2.4.2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS»

HADS представляет собой экспресс-скрининг для оценки уровня тревоги и депрессии в условиях общемедицинской практики. Обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии.

Шкала составлена из 14 утверждений, и включает две части: тревога (7 утверждений) и депрессия (7 утверждений). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность) [164, 165].

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой части в отдельности:

- 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

2.5. Лабораторные методы исследования

«Лабораторное исследование включало скрининговые клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, мочевины, АЛТ, АСТ, Мочевой кислоты, креатинина, билирубина, общего холестерина, общей щелочной фосфатазы, глюкозы). При наличии показаний проводились пробы «Нечипоренко», «Зимницкого», «Реберга», определялась суточная протеинурия. Исследования выполнялись унифицированными методами в «клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой» (заведующая – канд. биол. наук Л. Н. Кашникова)» [240]

«Определение иммунологических показателей проводились в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой» (руководитель – доктор медицинских наук А. С. Авдеева)» [240]. Методы определения иммунологических показателей представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Методы определения иммунологических показателей

Показатель	Имуноферментный анализ (ИФА)	Имунохемилюминестенция (ИХЛ)	Имунонефелометрия	мультиплексная технология «xMAP»	Анализатор	Фирма-изготовитель
СРБ, IgM РФ			•		«BN ProSpec»	«Siemens», Германия
АЦЦП		•			«Cobas e411»	«Roche», Швейцария
АЦЦП	•					«Axis-Shield», Великобритания
АМЦВ	•					«ORGENTEC Diagnostika», Германия
ММП-3, IP-10	•					«Invitrogen», Австрия
Цитокиновый профиль: ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF bb, RANTES, ФНО- α , VEGF				•	«Bio-Plex»	«BIO-RAD», США

Нормы иммунологических показателей представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Нормы иммунологических показателей

<i>Показатель</i>	<i>Норма согласно инструкции</i>	<i>Верхняя граница нормы (99-й перцентиль) при исследовании 30 сывороток здоровых доноров</i>	<i>Ед. изм.</i>
СРБ	< 5,0		мг/л
IgM РФ	< 15,0		МЕ/мл
АЦЦП (ИХЛ)	< 17,0		Ед/мл
АЦЦП (ИФА)	< 5,0		ЕД/мл
АМЦВ	< 20,0		ЕД/мл
ММП-3	< 28,8	19,4	нг/мл
IP-10	< 145	73	пг/мл
ИЛ-13		10,2	пг/мл
ИЛ-1Pa		1287,4	пг/мл
ИЛ-2		153,6	пг/мл
ИЛ-4		10,9	пг/мл
ИЛ-5		10,6	пг/мл
ИЛ-6		39,6	пг/мл
ИЛ-7		287,7	пг/мл
ИЛ-8		50,2	пг/мл
ИЛ-9		307,5	пг/мл
ИЛ-10		554,6	пг/мл
ИЛ-12		53,6	пг/мл
ИЛ-13		110,4	пг/мл
ИЛ-15		66,8	пг/мл
ИЛ-17		471,3	пг/мл
ИНФ-γ		4298,7	пг/мл
Эотаксин		1616	пг/мл
G-CSF		52,5	пг/мл
GM-CSF		261,1	пг/мл
FGF-basic		71,8	пг/мл
IP-10		20219,7	пг/мл
MIP-1a		42,7	пг/мл
MIP-13		165,9	пг/мл
MCP-1		280,1	пг/мл
ИЛ-13		10,2	пг/мл
ИЛ-1Pa		1287,4	пг/мл

Биологические образцы (сыворотки крови пациентов) хранили в морозильных камерах при температуре минус 70 °С.

2.6. Инструментальные методы исследования

Рентгенологические методы исследования. «Всем пациентам при включении в исследование проводилась рентгенография кистей и стоп в прямой проекции, рентгенография органов грудной клетки. В группе пациентов, получавших ГИБП, рентгенография органов грудной клетки проводилась 1 раз в 6 месяцев.

Перед назначением терапии ГИБП, всем больным проводилась «проба Манту», при положительном результате (размер папулы более 5 мм) выполнялся «диаскин-тест» или «квантифероновый тест». Каждые 6 месяцев проводился повторный скрининг на латентную туберкулезную инфекцию» [241].

2.7. Методы статистического анализа

«Статистический анализ результатов исследования осуществлялся с участием старшего научного сотрудника «учебно-методического отдела с центром информационных технологий «ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой»», канд. физ.-мат. наук С. И. Глуховой с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), методами параметрического и непараметрического анализа. Для показателей, распределение которых различалось с нормой, при сравнительном анализе двух выборок двух групп применялся U-критерий Манна – Уитни. Полученные результаты были оформлены в виде медианы (Me) с размахом 25–75-й перцентиль. Для проведения корреляционного анализ использовался метод Спирмена. Выявленные различия признавались значимыми при значении $p < 0,05$ » [241].

Для анализа клинической информативности проведенных лабораторных исследований в целях разработки предикторов эффективности лечения применялась «(ROC) кривая, которая показывает степень зависимости частоты встречаемости истинно положительных итоговых показателей (чувствительность) от частоты

встречаемости ложноположительных ($1 - \text{специфичность}$), с вычислением площади под кривой (ППК), варьирующей от 0,5–1,0 («отсутствие» – «максимум» эффективности тестирования соответственно)» [240].

Для выявления предикторов ремиссии заболевания были построены таблицы сопряжённости, коэффициент χ^2 Фишера – Пирсона, коэффициент сопряженности – ϕ . Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая эффективность терапии РА по стратегии «Лечение до достижения цели»

3.1.1. Терапия больных в исследовании

Терапия больных через 48 недель: продолжали монотерапию БПВП – 40,86%, прием ГК – 1,07%, комбинированная терапия 1 ГИБП + БПВП – 40,8%, 2 ГИБП + БПВП – 15,05%, 3 ГИБП + БПВП и более – 2,14% пациентов. Эффект терапии по критериям EULAR: хороший эффект был достигнут у 59,75%, умеренный эффект у 30,38%, отсутствие эффекта у 9,75%. Терапия больных через 48 недель представлена на Рисунке 4.

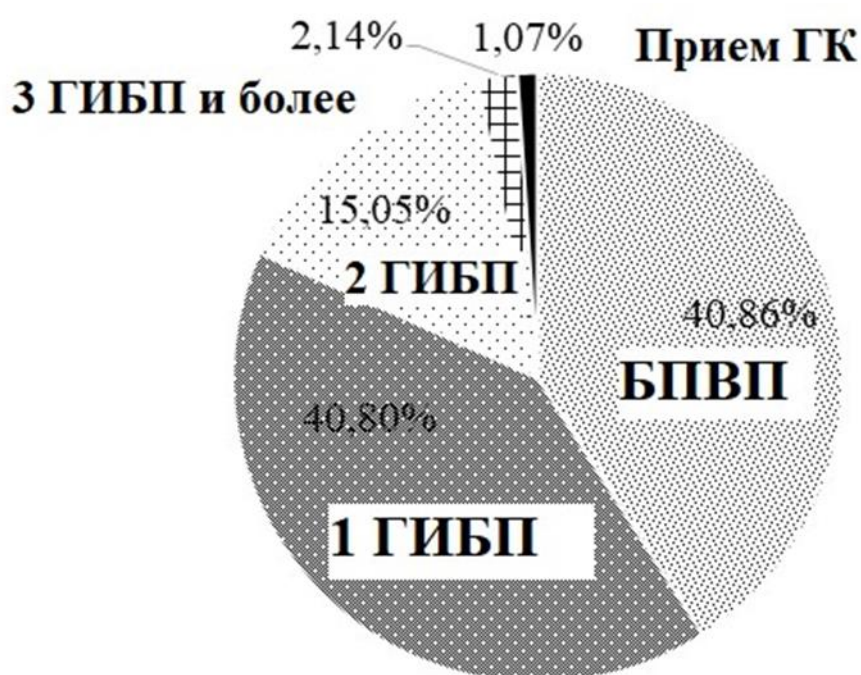


Рисунок 4 – Терапия больных РА через 48 недель от начала лечения (N = 93)

Через 6 лет продолжали монотерапию БПВП -36%, комбинированная терапия 1 ГИБП + БПВП –36%, 2 ГИБП + БПВП – 13%, 3 ГИБП + БПВП и более – 8% пациентов, без терапии находилось – 7% больных. Данные – на Рисунке 5.

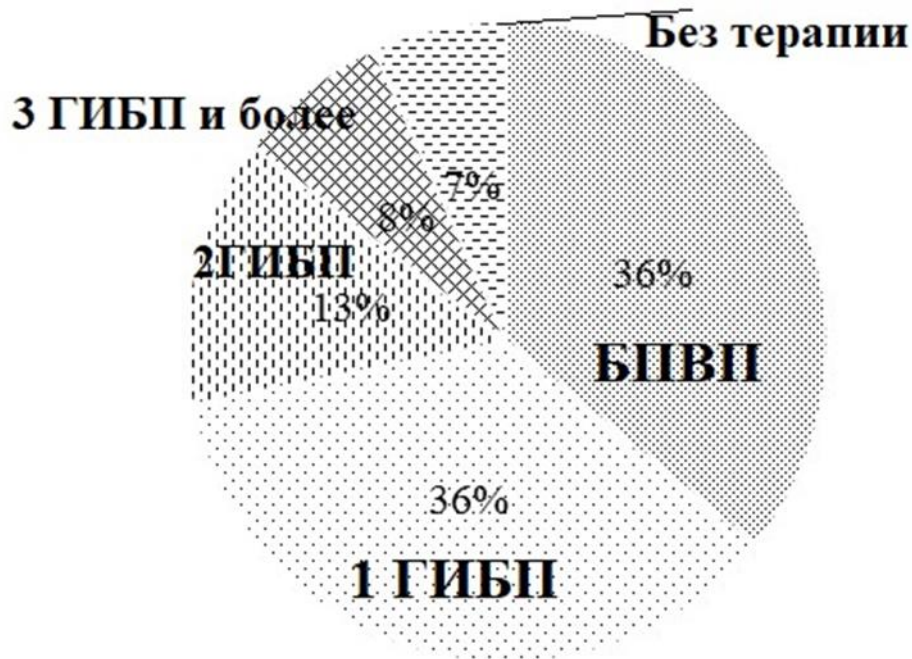


Рисунок 5 – Терапия больных РА через 6 лет от начала лечения (N = 93)

Среди пациентов, у которых через 6 лет была ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ (N = 27): продолжали монотерапию МТ 33%(n = 9), получали ЛЕФ 7,4% (n = 2), отмена МТ у 11,1%(n = 3), комбинированная терапия МТ+ АДА 22,2% (n = 6) у одного пациента АДА отменен при достижении ремиссии, у двух пациентов заменен в связи с недостаточной эффективностью на АБЦ и РТМ; комбинированная терапия МТ + ЦЗП была у 11,1% (n = 3), у одного пациента ЦЗП отменен при достижении ремиссии, комбинированная терапия МТ + АБЦ была у 7,4% (n = 2), у одного пациента медикаментозная ремиссия; комбинированная терапия МТ + РТМ с последующей заменой на ТЦЗ + МТ была у 3,73% (n = 1); 2 ГИБП и ингибиторы янус-киназы (АБЦ, РТМ, ТОФА) у 3,73% (n = 1).

Эффект терапии по критериям EULAR через 6 лет: хороший эффект был достигнут у 23,07%, умеренный – у 47,25%, отсутствие эффекта – у 29,67%.

Отмена ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности была возможна у 15 человек. Отмена БПВП при достижении ремиссии – у 5 пациентов.

Назначенные ГИБП в течение 6 лет от начала лечения представлены на Рисунке 6.

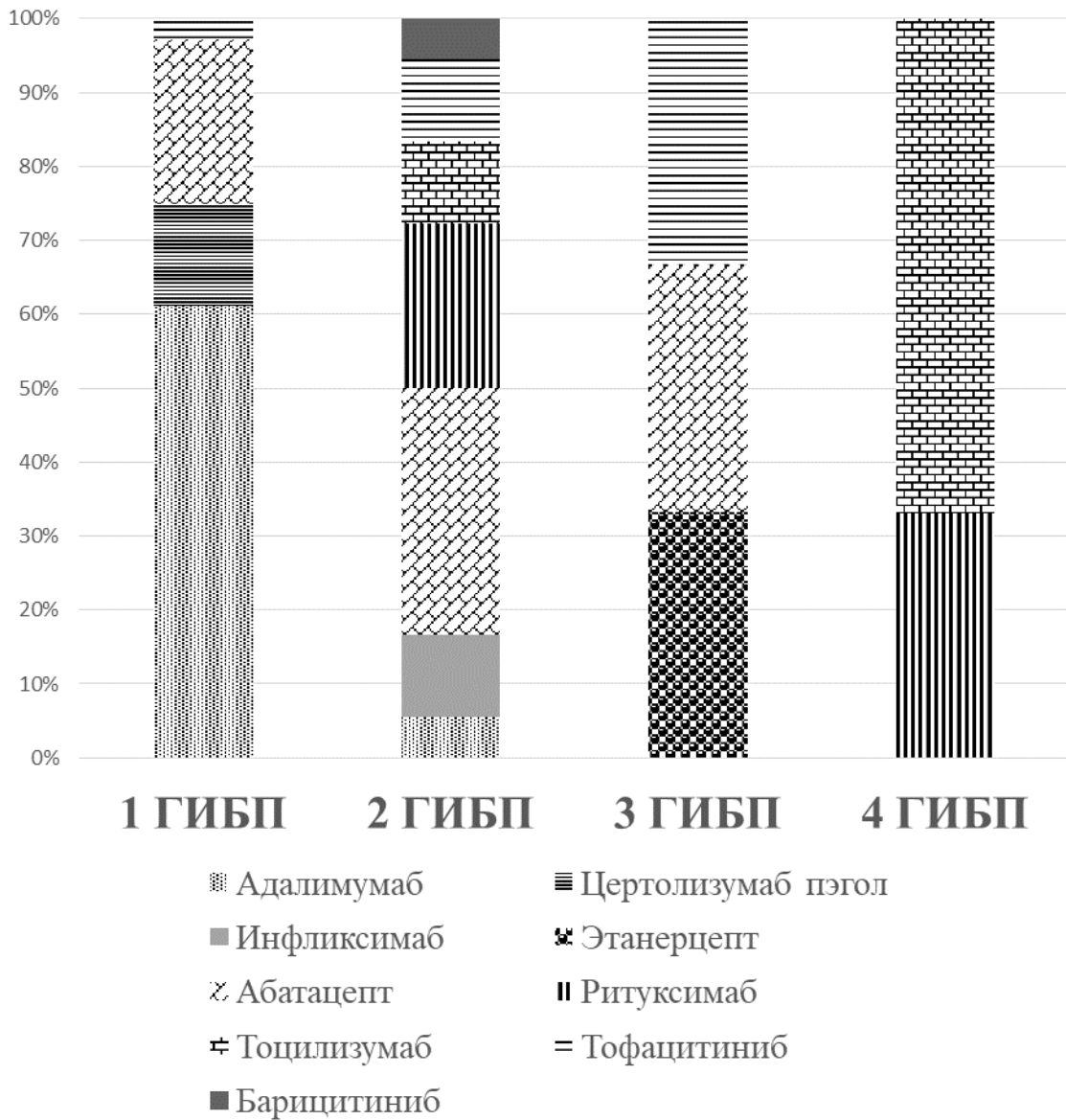


Рисунок 6 – Назначенные ГИПИ и ингибиторы янус-киназ у пациентов с РА (N = 49)

3.2. Динамика суставных проявлений у больных РА на фоне терапии

В группе в целом через 24 недели ЧБС (из 28 оцениваемых) (ЧБС28) снижалось с 8 [5; 15] до 2 [1; 5] $p < 0,05$, в группе ремиссии/низкой активности с 8 [6; 11] до 1 [1; 4], $p < 0,05$, в группе умеренной/высокой активности с 8,5 [5; 16] до 2,5 [1; 5], $p < 0,05$. В группе в целом через 24 недели ЧПС (из 28 оцениваемых) (ЧПС-28) снижалось с 6 [4; 12] до 1 [0; 3], $p < 0,05$, в группе ремиссии/низкой активности с 8 [5; 11] до 1 [1; 3], $p < 0,05$, в группе умеренной/высокой активности с 6 [4; 13] до 1 [0; 3], $p < 0,05$. Через 24 недели ЧБС28 и ЧПС28 было достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем $p < 0,05$.

Через 48 недель ЧБС28 в целом было 1 [0; 3], $p < 0,05$, в группе ремиссии/низкой активности 0 [0; 1], $p < 0,05$, в группе умеренной/высокой активности 2 [0; 4], $p < 0,05$, ЧПС28 соответственно: 1 [0; 2], 0 [0; 1], $p < 0,05$; 1 [0; 3], $p < 0,05$. Через 48 недель ЧБС28 и ЧПС28 было достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем $p < 0,05$ и между группами ремиссия/низкая активность и умеренная/высокая активность.

Через 6 лет в группе ремиссии/умеренной активности по DAS28-СОЭ сохранялось низкое значение ЧБС28 2 [2; 4], $p < 0,05$, и ЧПС28 0 [0; 2], $p < 0,05$, в то время как в группе умеренной/высокой активности ЧБС28 5 [4; 7], $p < 0,05$, и ЧПС28 3,5 [2; 5], $p < 0,05$. Через 6 лет ЧБС28 и ЧПС28 было достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем $p < 0,05$ и между группами ремиссия/низкая активность и умеренная/высокая активность.

Динамика числа болезненных и припухших суставов у пациентов представлена на Рисунке 7.

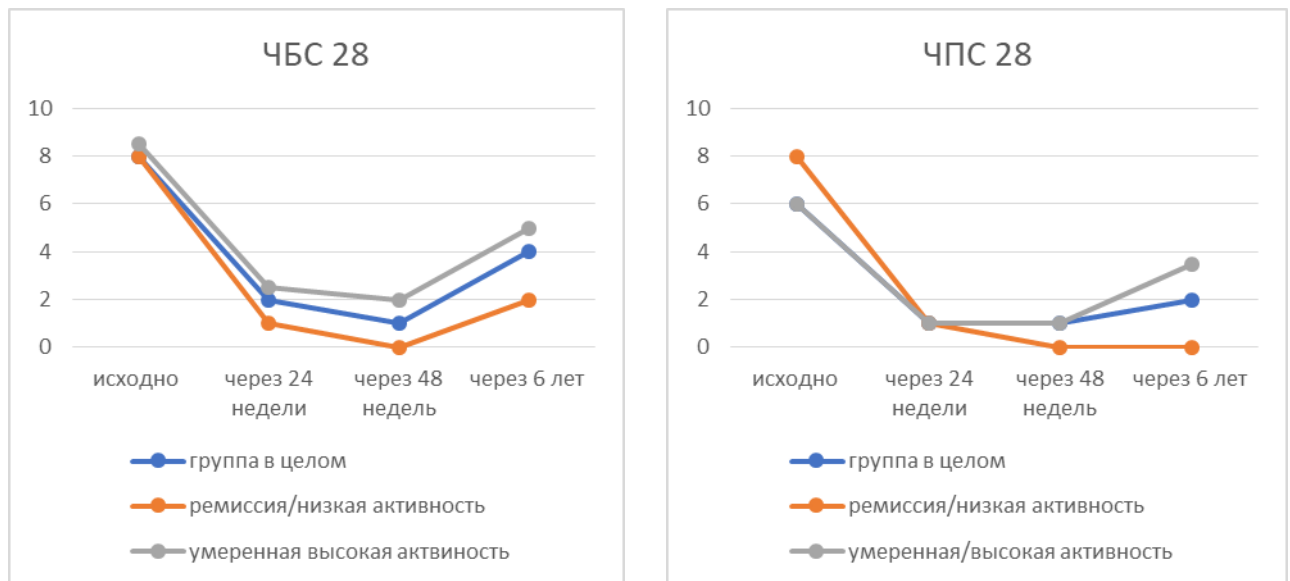


Рисунок 7 – Динамика числа болезненных и припухших суставов на фоне терапии

3.2.1. Динамика боли по ВАШ и оценка наличия компонента нейропатической боли у пациентов с РА

Динамика боли по ВАШ представлена в Таблице 8 и на Рисунке 8.

До начала терапии в группе в целом и в группах с ремиссией/низкой и умеренной/высокой активностью разницы по уровню ВАШ не было. К концу 48-й недели отмечалось достоверное снижение ВАШ боли в группах ремиссии/низкой активности и умеренной/высокой.

Таблица 8 – Динамика боли по ВАШ, Ме (ИР)

ВАШ боли, мм	Группа в целом (N = 93)	Ремиссия/низкая активность к 6 годам (N = 27)	Умеренная/высокая активность к 6 годам (N = 66)
Исходно	50 [36; 65]	47,5 [30; 60]	50 [40; 66]
Через 48 недель	20[10; 30]*	8,5 [0; 15]*\$	20 [11,5; 35]*\$
Через 6 лет	35 [20; 50]*	17,5 [10; 25]*\$	40 [25; 60]\$

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем, \$ – $p < 0,05$ между группами ремиссия/низкая активность и умеренная/высокая активность

Через 6 лет в группе ремиссии/низкой активности заболевания значения ВАШ боли ниже, чем в группе умеренной/высокой активности.

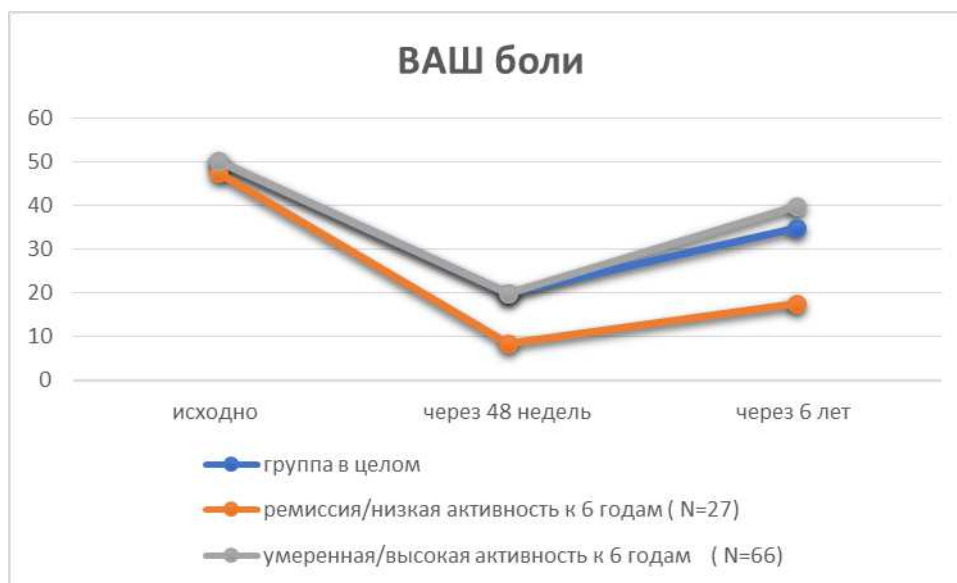


Рисунок 8 – Динамика боли по ВАШ на фоне терапии

Оценивая динамику суставных проявлений следует отметить, что среди группы пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания, отмечалось достоверное уменьшение ЧБС28 и ЧПС28, а также боли по ВАШ после начала терапии и сохранялось к 6 годам. Через 6 лет пациенты были поделены на 3 группы в зависимости от результата опросника PainDETECT. У 57 больных была выявлена

вероятная или определенная симптоматика компонента нейропатической боли, неопределенный результат – у 24, отрицательный – у 11.

Группа больных с положительным результатом по компоненту невропатической боли имела более высокие индексы активности заболевания через 6 лет (DAS28 [COЭ] 4,3 [3,8; 4,9]¹, SDAI 19 [12,5; 22,5]², CDAI 19,1 [12,6; 23]³), чем группа в которой результат был отрицательным (DAS28 [COЭ] 3,9 [3,1; 4,4]⁴, SDAI 11 [7,5; 17]⁵, CDAI 11,6 [8; 17,3]⁶).

Через 6 лет не наблюдалось достоверной разницы между группами имеющих положительный результат по компоненту нейропатической боли в уровне острофазовых показателей.

3.3. Функциональное состояние больных РА на фоне терапии

Динамика индекса HAQ представлена в Таблице 9. На фоне терапии отмечалось достоверное снижение индекса HAQ к 24-й и 48-й неделе. В группе пациентов с ремиссией/низкой активностью к 6 годам значения индекса HAQ были ниже чем в группе с умеренной/высокой активностью заболевания и соответствовали популяционным значениям.

Таблица 9 – Динамика индекса HAQ, Me (ИР)

	<i>Группа в целом (N = 93)</i>	<i>Ремиссия/низкая активность к 6 годам по DAS28 (COЭ) (N = 27)</i>	<i>Умеренная/высокая ак- тивность к 6 годам по DAS28 (COЭ) (N = 66)</i>
Исходно	1,37[0,87; 2,12]	1,25 [0,5; 1,75]	1,5 [0,8; 2,12]
Через 24 недели	0,5 [0,13; 1,125]*	0,25 [0,125; 1]*	0,5[0,25; 1,125]*
Через 48 недель	0,37 [0; 1]*	0 [0; 0,3]*\$	0,5 [0,25; 1,25]*\$
Через 6 лет	0,56 [0,25; 1]*	0,5 [0; 0,6]*\$	0,75 [0,37; 1,12]*\$
<i>Примечание – * – p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем; \$ – p < 0,05 между группами ремиссия/низкая активность и умеренная/высокая активность</i>			

¹ p < 0,05 между группами.

² p < 0,05 между группами.

³ p < 0,05 между группами.

⁴ p < 0,05 между группами.

⁵ p < 0,05 между группами.

⁶ p < 0,05 между группами.

Была рассчитана разность значений индекса НАQ в зависимости от терапии, получающих ГИБП и БПВП. В группе пациентов получающих ГИБП (N = 49) к 6 году наблюдения отмечалось более значимое снижение индекса НАQ, чем в группе больных, получающих БПВП (N = 44), данные представлены на Рисунке 9.

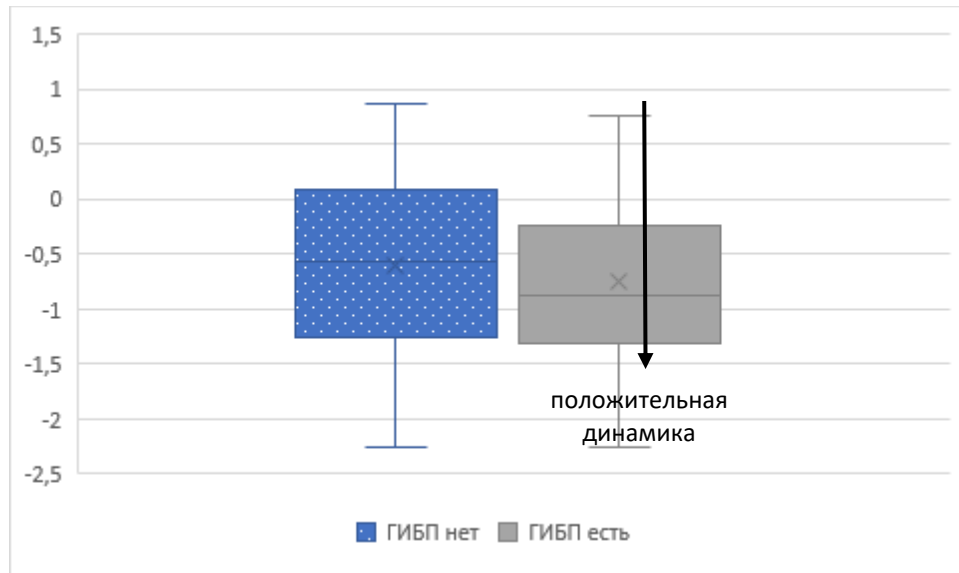


Рисунок 9 – Дельта индекса НАQ в зависимости от терапии через 6 лет

3.3.1. Психологический статус

При оценке опросников качества жизни EQ-5D, SF36 а также опросников тревоги и депрессии HADS, WHO, PHQ-9 через 6 лет, в группе больных, достигших ремиссии, наблюдался более высокий уровень качества жизни по опросникам EQ-5D (суммарный индекс) и SF-36 по баллам физического компонента здоровья. Достоверной разницы в зависимости от терапии с опросниками качества жизни выявлено не было. Данные представлены в Таблице 108. У пациентов в ремиссии / низкой активности (N = 41) заболевания по результатам опросника RAPID3 уровень СОЭ 15 [7; 24]¹ и был ниже чем в группе с умеренной/высокой активностью (N = 52) 18,5 [11; 27]². Спустя 6 лет по результатам опросника HADS, субклиническая или клинически выраженная тревога (> 8 баллов по HADS) была выявлена у 32,6% пациентов, субклиническая или клинически выраженная депрессия (> 8 баллов по HADS) была у 20,4%.

¹ p < 0,05 между группами.

² p < 0,05 между группами.

Таблица 10 – Связь данных опросников качества жизни с активностью заболевания по DAS28 (СОЭ), Me (ИР)

Показатель	ремиссия/низкая активность по DAS28(СОЭ) к 6 годам (N=27)	умеренная/высокая активность по DAS28(СОЭ) к 6 годам (N=66)
SF-36 Физическое функционирование	65 [40; 90]	50 [35; 75]
SF-36 Ролевое физическое функционирование	74,5 [25; 100]*	0 [0; 75]*
SF-36 Физическая боль	63 [52; 74]*	41 [32; 62]*
SF-36 Общее здоровье	60 [47; 70]	53,5 [35; 70]
SF-36 Жизненная активность	60 [40; 70]	60 [45; 70]
SF-36 Социальное функционирование	75 [62,5; 100]	68,7 [50; 100]
SF-36 Ролевое эмоциональное функционирование	100 [66,6; 100]	66,3 [0; 100]
SF-36 Психологическое здоровье	68 [48; 84]	66 [52; 80]
SF-36 Физический компонент здоровья	44,4 [34,3; 53,6]*	34,8 [29; 44]*
SF-36 психологический компонент здоровья	50,3 [43,6; 58]	47 [35,4; 57]
EQ-5D индекс	0,7 [0,6; 0,8]*	0,62 [0,52; 0,73]*
RAPID-3	1 [0,3; 1,7]	2,7 [0,7; 3,5]
PHQ-9	4,5 [3; 6]	5 [3; 10]
WHO	56 [40; 80]	56 [40; 72]
HADS Тревога	5 [2; 7]	5 [3; 9]
HADS Депрессия	2 [1; 5]	4 [2; 7]

Пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от результатов опросника HADS на наличие «Тревоги». У пациентов с субклинической или клинически выраженной тревогой (N = 30) значение индексов активности (DAS28 [СОЭ] 4,4 [3,9; 5]¹, SDAI 19,3 [14,6; 22,8]², CDAI 19 [14,5; 22]³), и было выше чем в группе без признаков тревоги по HADS (N = 63) (DAS28 [СОЭ] 3,8 [2,9; 4,4]⁴, SDAI 12,4 [8; 18]⁵, CDAI 12 [8; 18]⁶).

¹ p < 0,05 между группами.

² p < 0,05 между группами.

³ p < 0,05 между группами.

⁴ p < 0,05 между группами.

⁵ p < 0,05 между группами.

⁶ p < 0,05 между группами.

Больные также были поделены на наличие «Депрессии» по результатам опросника HADS. У пациентов с субклинической и клинической депрессией (N = 19) значение индексов активности составило (DAS28 [COЭ] 4,4 [3,8; 5], SDAI 18,6 [14; 21,3]¹, CDAI 18,3 [14; 21]²), и было выше, чем в группе без признаков депрессии (N = 74) (DAS28(COЭ) 3,9 [3,1; 4,5], SDAI 13 [8; 20]³, CDAI 13[8; 20]⁴). Наблюдалась достоверная разница в группе пациентов имеющих субклиническую и/или клиническую депрессию (N = 19) в уровне COЭ 16 [13; 25]⁵, в то время как в группе без признаков депрессии (N = 74) COЭ 16 [9; 27]⁶.

Через 6 лет не наблюдалось достоверной разницы между группами имеющих субклинически или клинически выраженную тревогу и/или депрессию в уровне СРБ и количестве ЧБС и ЧПС.

3.4. Динамика индексов активности

До начала терапии значение индексов активности DAS28-COЭ – 5,3 [4,7; 6,14], SDAI – 27,8 [18,7; 38,4], CDAI – 26,3 [16,3; 36] соответствовало высокой воспалительной активности заболевания. На фоне терапии наблюдалось достоверное снижение активности заболевания (DAS28-COЭ, SDAI, CDAI) через 12, 24 и 48 недель и соответствовало низкой активности заболевания (Таблица 11).

Далее пациентов наблюдали в рамках реальной клинической практики, и они были обследованы через 6 лет. Значение индексов активности через 6 лет составило: DAS28-COЭ – 4 [3,4; 4,5], SDAI – 15 [9,3; 21], CDAI – 15 [9; 21] и было достоверно ниже исходного уровня ($p < 0,05$).

Пациенты были поделены на две группы: низкая активность/ремиссия и умеренная/высокая активность по индексу DAS28-COЭ (через 6 лет, затем сравниваются исходные данные – 1 года терапии). До начала терапии при включении достоверных различий индексов в группах не было отмечено, однако, через 24 и 48

¹ $p < 0,05$ между группами.

² $p < 0,05$ между группами.

³ $p < 0,05$ между группами.

⁴ $p < 0,05$ между группами.

⁵ $p < 0,05$ между группами.

⁶ $p < 0,05$ между группами.

недель в группе ремиссии/низкой активности индексы активности (DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI) были ниже, чем в группе с умеренной/высокой активностью, данные приведены в Таблице 11.

Таблица 11 – Динамика индексов активности в группах больных на фоне терапии, Ме (ИР)

Параметры	Группа в целом (N = 93)	Ремиссия / низкая актив- ность к 6 годам (N = 27)	Умеренная/высокая актив- ность к 6 годам (N = 66)
DAS28, баллы			
До терапии	5,3 [4,7; 6,14]	5,48 [4,7; 6,02]	5,6 [4,8; 6,2]
Через 12 недель	3,8 [3,1; 4,9]*	4 [3,19; 5,4]	3,7 [3; 4,8]*
Через 24 недели	3,1 [2,28; 4]*	2,5 [2,1; 3,2]*	3,3 [2,4; 4,1]*
Через 48 недель	2,8 [2; 3,9]*	2,58 [1,8; 2,9]*\$	3,1[2,3; 4,02]*\$
Через 6 лет	4,008 [3,4; 4,5]*	2,9 [2,3; 3,1]*\$	4,38[3,9; 4,9]*\$
SDAI, баллы			
До терапии	27,8 [18,7; 38,4]	28 [16,3; 35,4]	26,6 [20,5; 41,8]
Через 12 недель	13,1 [6,9; 23,7]*	17,8 [8,8; 28,9]	12 [6,5; 22,2]*
Через 24 недели	6,7 [2,8; 12,4]*	9,1 [3,6; 18,4]*	6,1 [2,8; 10,2]*
Через 48 недель	5,37 [2; 9,8]*	3,76 [1,38; 6,81]*\$	5,9 [2,4; 12,27]*\$
Через 6 лет	15 [9,3; 21]*	6,22 [4,1; 9,88]*\$	17,41 [12,61; 22,78]*\$
CDAI, баллы			
До терапии	26,3 [16,3; 36]	27,4 [15; 34]	25 [17; 37,5]
Через 12 недель	11,4 [6,4; 22,4]*	12 [8; 26]	11 [5,8; 21]*
Через 24 недели	6,4 [2,5; 11,8]*	8,4 [3; 18]*	5,5 [2,2; 10]*
Через 48 недель	5 [1,7; 9,6]*	3 [1; 6]*\$	15 [2; 11]*\$
Через 6 лет	15 [9; 21]*	6 [4; 9,5]*\$	17 [12,5; 22]*\$
<i>Примечание</i> –* – p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем; \$ – p < 0,05 между группами ремиссия/низкая активность и умеренная/высокая активность			

Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь базальных значений DAS 28-СОЭ с SDAI ($r = 0,78$, $p < 0,05$) и CDAI ($r = 0,77$, $p < 0,05$), с СРБ ($r = 0,43$, $p < 0,05$), с СОЭ ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Через 12 недель DAS 28- СОЭ с SDAI ($r = 0,87$,

$p < 0,05$ и CDAI ($r = 0,88$, $p < 0,05$), с СОЭ ($r = 0,58$, $p < 0,05$). Через 24 недели DAS 28-СОЭ с СРБ ($r = 0,39$, $p < 0,05$), с СОЭ ($r = 0,71$, $p < 0,05$).

Отмечена также прямая корреляция через 48 недель DAS 28-СОЭ с SDAI ($r = 0,76$, $p < 0,05$) и CDAI ($r = 0,77$, $p < 0,05$) с СРБ ($r = 0,27$, $p < 0,05$) с СОЭ ($r = 0,55$, $p < 0,01$)

Через 48 недель ремиссия была достигнута у 44,08% ($n = 41$), низкая активность – у 16,12% ($n = 15$), умеренная активность сохранялась у 34,4% ($n = 32$), высокая активность – у 5,37% ($n = 5$) больных.

Через 6 лет ремиссия заболевания была выявлена у 7,7%, низкая активность – у 21,1%, умеренная активность – у 60,1%, высокая активность – 11,1% пациентов (Рисунок 10).

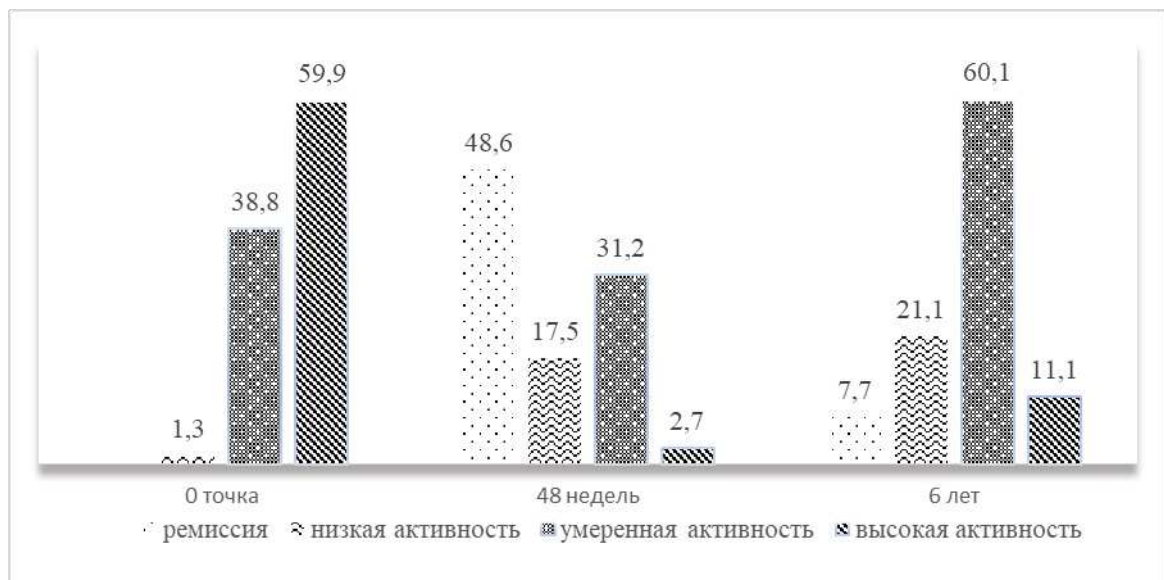


Рисунок 10 – Динамика активности заболевания по индексу DAS28-СОЭ, %

Отдельно были проанализированы пациенты, у которых удалось достичь ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ к 48 неделе лечения ($N = 58$) через 6 лет у 41,1% сохранялась ремиссия/низкая активность, у 58,9% была умеренная/высокая активность заболевания.

Стоит отметить, что среди пациентов, у которых к 48 неделе лечения сохранялась умеренная/высокая активность ($N = 3$) к 6 годам была ремиссия/низкая активность заболевания.

3.5. Динамика лабораторных показателей в группах

3.5.1 Динамика уровня острофазовых показателей

До начала терапии у пациентов отмечались увеличенные острофазовые показатели (СОЭ и СРБ). Достоверное снижение концентрации СРБ и СОЭ наблюдалось на 12-й, 24-й и 48-й неделях ($p < 0,05$). Динамика острофазовых показателей на фоне лечения по группе в целом и в группах, достигших ремиссии / низкой активности заболевания и умеренной/высокой активности по DAS28-СОЭ, представлена в Таблицах 12 и 13.

Таблица 12 – Динамика СОЭ у пациентов с РА, в зависимости от активности заболевания, Ме (ИР)

СОЭ, мм/час	Группа в целом (N = 93)	Ремиссия/низкая активность к 6 годам по DAS28 (СОЭ) (N = 27)	Умеренная/высокая ак- тивность к 6 годам по DAS28 (СОЭ) (N = 66)
Исходно	35 [20; 45,5]	36 [16; 46]	35 [20; 44]
Через 12 недель	17,5 [10; 27]*	18 [10; 35]	17 [10; 26]*
Через 24 недели	18 [10; 26,5]*	14 [10; 22]	20 [12; 30]*
Через 48 недель	14 [8; 28]*	10 [7; 18]*	16 [9; 30]*
Через 6 лет	16 [10; 26]*	9 [6; 16]* \$	20,5 [13; 31]* \$

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; \$ – $p < 0,05$ между группами ремиссия/низкая активность и умеренная/высокая активность

Таблица 13 – Динамика СРБ у пациентов с РА, в зависимости от активности заболевания, Ме (ИР)

СРБ, мг/л	Группа в целом (N = 93)	Ремиссия/низкая активность к 6 годам по DAS28-СОЭ (N = 27)	Умеренная/высокая ак- тивность к 6 годам по DAS28-СОЭ (N = 66)
Исходно	26,2 [6,7; 43,7]	24,7 [5,7; 32,3]	26,2 [7; 45,3]
Через 12 недель	6 [1,5; 11,1]*	2,9 [1; 9,6]* $p = 0,07$	7,3 [1,9; 7,6]* $p = 0,07$
Через 24 недели	3,5 [1,2; 8]*	2,4 [0,7; 8,5]*	3,5 [1,9; 7,6]*
Через 48 недель	3 [1,5; 7,4]*	3,1 [0,9; 6,7]*	2,9 [1,7; 9]*
Через 6 лет	2,2 [1; 4,9]*	2,1 [1; 3,3]*	2,4 [0,9; 6,4]*

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

К 6 годам от начала терапии концентрация СРБ и СОЭ как в группе ремиссии / низкой активности, так и в группе умеренной/высокой активности сохранялась в пределах нормы.

3.5.2. Динамика уровня аутоантител в группах

Концентрация уровня IgM РФ у больных РА составила 74,2 [26,9; 178,5] (N = 80) Me (ИР). Повышение уровня РФ отмечалось у 81,7% больных. Повышение уровня АЦЦП было у 73% больных, значения АЦЦП (ИХЛ) 189,7 [18,7; 385] (N = 30), АЦЦП (ИФА) 200 [41,4; 200] Me (ИР). Концентрация АМЦВ у пациентов с РА (N = 58) [34,1; 673,6] Me (ИР), из них у 16 больных был отрицательный результат, то у 84% больных был повышенный уровень АМЦВ.

До начала лечения наблюдалась позитивная корреляционная взаимосвязь базальных значений АМЦВ с IgM РФ ($r = 0,33$, $p < 0,05$) и с АЦЦП ($r = 0,48$, $p < 0,05$). Через 48 недель от начала терапии наблюдалась корреляционная взаимосвязь базальных значений IgM РФ с АЦЦП ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Корреляционных взаимосвязей между аутоантителами с острофазовыми показателями и с индексами активности до начала терапии и через 48 недель выявлено не было.

Спустя 6 лет от начала терапии была выявлена позитивная корреляционная взаимосвязь базальных значений IgM РФ с СОЭ ($r = 0,37$, $p < 0,05$), с DAS28 (СОЭ) ($r = 0,46$, $p < 0,05$), с SDAI ($r = 0,37$, $p < 0,05$), с CDAI ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Также выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь АЦЦП с СОЭ ($r = 0,39$, $p < 0,05$).

На фоне терапии отмечалось достоверное снижение концентрации IgM РФ по группе в целом и у пациентов, «ответивших» на терапию через 24 и 48 недель. В группе больных «не ответивших» на терапию концентрация IgM РФ достоверно снижалась через 48 недель от начала лечения и к 6 годам его уровень был ниже по сравнению с исходным.

У 18,7% больных, позитивных по IgM РФ, к 48-й неделе наблюдалась отрицательная сероконверсия.

В группе «ответивших» и «не ответивших» на терапию по критериям EULAR концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении, как и в группе в целом. В группе «ответивших» на терапию к 48-й неделе лечения отмечался исходно более низкий уровень АЦМВ (N = 51) 161,8 [31,6; 665]¹, чем в группе «не ответивших» (N = 7) 648,7 [600; 1000]².

Различия в исходном уровне АМЦВ в группах «ответивших» и «не ответивших» на терапию через 6 лет не выявлено, данные представлены в Таблице 14. Достоверных уменьшений концентрации уровня аутоантител в зависимости от ответа на терапию через 48 недель или от активности заболевания по клиническим индексам активности (DAS28[COЭ], SDAI, CDAI) не выявлено.

Таблица 14 – Уровни аутоантител у больных РА на фоне терапии

Показатель	Неделя	Группа в целом	"Ответчики" к 6 годам по критериям EULAR	"Не ответчики" к 6 годам по критериям EULAR
IgM РФ, МЕ/мл	0	74,2 [27; 178,5]\$ (N = 93)	63,1 [23,3; 166]*\$ (N = 65)	105 [48,4; 346]*\$ (N = 28)
	24	26 [9,5; 80,4]\$ (N = 93)	24 [9,5; 80,4]\$ (N = 65)	31 [22; 91] (N = 28)
	48	33 [9,5; 82]\$ (N = 93)	26 [9,5; 74]\$ (N = 65)	60,5 [9,5; 88]\$ (N = 28)
	6 лет	44 [15,5; 153] (N = 93)	38,5 [15,5; 135] (N = 65)	68 [8,2; 162,5] (N = 28)
АЦЦП (ИХЛ), Ед/мл	0	190 [18,7; 385] (N = 30)	179 [17; 333] (N = 21)	200 [50; 385] (N = 9)
АЦЦП (ИФА) Ед/мл	0	200 [41,4; 200] (N = 54)	200 [37,1; 200] (N = 39)	150 [70,6; 300] (N = 15)
	48	196 [10,6; 300] (N = 54)	77,3 [8; 300] (N = 39)	223 [196; 300] (N = 15)
	6 лет	118 [35; 300] (N = 54)	102 [39; 292] (N = 39)	169 [34; 300] (N = 15)
АМЦВ, Ед/мл	0	196 [34,1; 674] (N = 58)	159 [31,6; 665] (N = 43)	381 [65; 1000] (N = 15)
<i>Примечание – * – * – p < 0,05 между группами; \$ – p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем</i>				

3.5.3. Динамика матриксной металлопротеиназы-3

Исходный уровень ММП-3 у здоровых доноров (N = 30) 9,9 [7,3; 12,8]³ был ниже, чем у пациентов с РА до терапии – 41,6 [19,6; 91]⁴ соответственно. Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь базальных значений ММП-3 с СОЭ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), с СРБ ($r = 0,43$, $p < 0,05$). Наблюдалось достоверное снижение

¹ p < 0,05 между группами.

² p < 0,05 между группами.

³ p < 0,05 между группами.

⁴ p < 0,05 между группами.

ММП-3 через 12 и 24 недели в группе в целом и в группе ремиссии / низкой активности, в группе умеренной/высокой активности наблюдалось снижение к 24-й недели, данные представлены в Таблице 14.

Через 48 недель от начала терапии пациенты были поделены на 2 группы по индексу активности DAS28-СОЭ: ремиссия/низкая активность (N = 34) и умеренная/высокая активность (N = 20). До начала терапии в группе умеренной/высокой активности значения ММП-3 были выше, чем в группе ремиссии / низкой активности заболевания, данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Взаимосвязь уровня матриксной металлопротеиназы-3 с эффективностью лечения по индексу DAS28-СОЭ, Me (ИР)

Показатель	Недели	Группа в целом (N = 54)	Ремиссия/низкая активность по DAS 28 (СОЭ) (N = 34) к 48-й неделе	Умеренная/высокая актив- ность по DAS 28(СОЭ) (N = 20) к 48-й неделе
ММП-3, нг/мл	0	41,6 [19,6; 91]	29,5 [9,3; 77,3]*	79,8 [28,3; 152,2]*
	12	28,5 [13,3; 65,2]\$	23,4 [7,1; 44,4]*\$	58,4 [16,1; 79,3]*
	24	21 [2,2; 45]\$	15 [2,2; 40,6]\$	29,1 [2,6; 53]\$
Показатель	Недели		Ремиссия/низкая активность по DAS 28 (СОЭ) (N = 15) к 6 годам	Умеренная/высокая актив- ность по DAS 28(СОЭ) (N = 39) к 6 годам
ММП-3, нг/мл	0		30,4 [9,3; 62]	59,4 [23,4; 103]
	12		22,1 [10,3; 41,2]	13,6 [75,8; 46,6]\$
	24		18,8 [8,5; 40,6]	21,7 [0,03; 15,4]\$
Примечание – * – p < 0,05 между группами; \$ – p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем				

Также через 48 недель пациенты были поделены по индексу SDAI, CDAI ремиссия / низкая активность (N = 42) и умеренная/высокая активность (N = 12) в группах через 12 недель значение ММП-3 составило: 24,1 [10,3; 53,7] и 70,2 [29,8; 120,7]¹ соответственно. Через 6 лет достоверных различий индексов активности (DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI) с уровнем ММП-3 выявлено не было.

Результаты математического моделирования показали, что вероятность достижения ремиссии/низкой активности заболевания через 6 лет была статистически значимо выше у больных РА с исходно высокими значениями ЧБС > 10, ЧПС > 10, DAS 28 (СОЭ) > 3,1, SDAI > 11, CDAI > 10, ММП-3 > 20), данные – на Рисунке 11.

¹ p < 0,05.

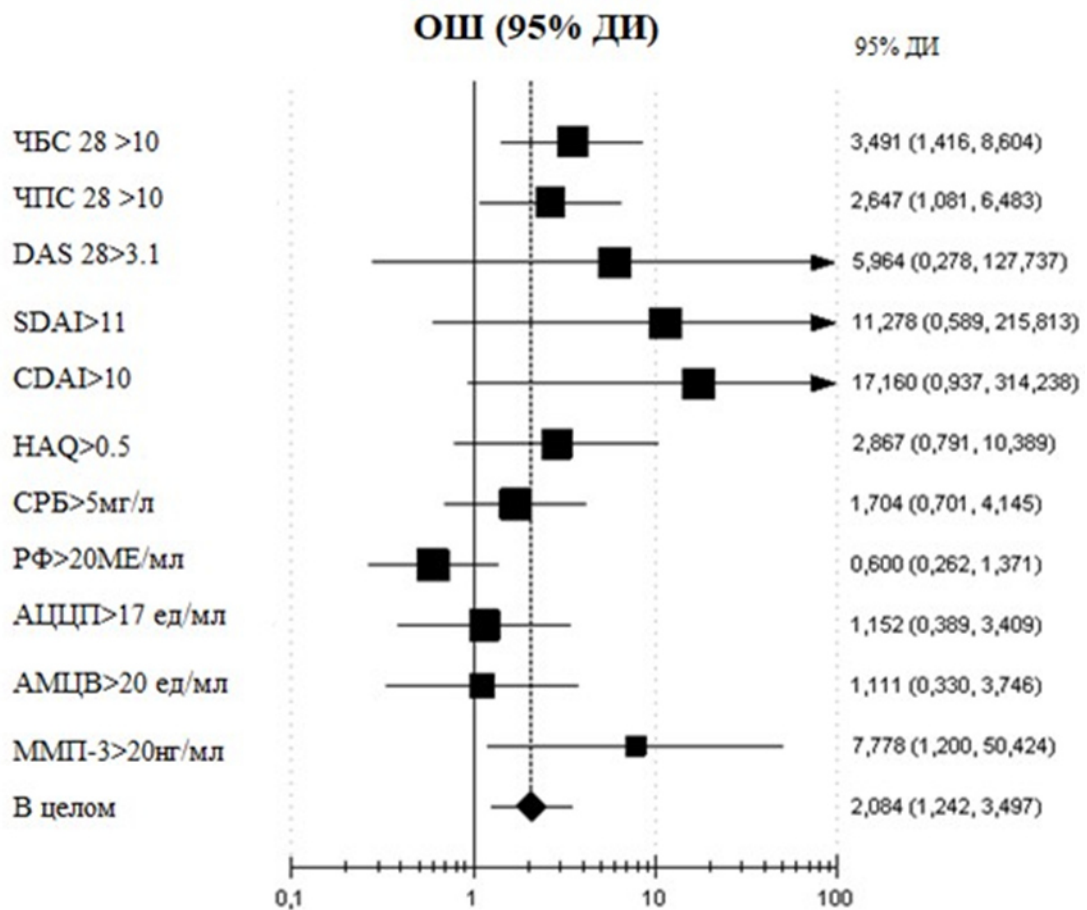


Рисунок 11 – Предикторы для достижения ремиссии / низкой активности заболевания

Применение интенсивной терапии в дебюте РА позволяет добиться ремиссии/низкой активности заболевания через 24 и 48 недель от начала лечения. Через 6 лет от начала лечения примерно у 30% сохраняется ремиссия или низкая активность при продолжении лечения в амбулаторных условиях.

3.6. Динамика показателей цитокинового профиля у больных РА на фоне терапии «Лечение до достижения цели»

Исходно в группе пациентов с РА отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12), Th2 цитокинов (ИЛ-5), хемокинов (ИЛ-8, IP-10, MIP1 β), факторов роста (ИЛ-7), по сравнению со здоровыми донорами. Также в группе пациентов с РА отмечался низкий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-15, ИЛ-17, ИФН γ), противовоспалительных (ИЛ-13) и факторов роста (VEGF, FGF, PDGF bb) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$) данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Уровни цитокинового профиля у пациентов с РА до начала терапии и здоровых доноров в сыворотке крови

<i>Показатель</i>	<i>Здоровые доноры (N =30)</i>	<i>Группа в целом (N =23)</i>
ИЛ-1b, пг/мл	4 [2,6; 4,9]	2,5 [2,2; 4,9]
ИЛ-1 Ра, пг/мл	150 [111; 254]	219,4 [100; 600]
ИЛ-2, пг/мл	1410,7 [5,5; 14]	7,1 [3; 23]
ИЛ-4, пг/мл	2,7 [3; 23]	2,7 [3; 23]
ИЛ-5, пг/мл	2,9 [0,2; 5,24]*	6 [3,6; 7,6]*
ИЛ-6, пг/мл	7,8 [4,5; 13]*	36 [20; 82]*
ИЛ-7, пг/мл	8,1 [0,5; 21,5]*	34 [25; 64]*
ИЛ-8, пг/мл	12,5[4,7; 16]*	28 [23; 40,5]*
ИЛ-9, пг/мл	34 [26; 42,4]	23 [15; 46,5]
ИЛ-10, пг/мл	13,2 [6; 37,5]	13,6 [5,2; 33,4]
ИЛ-12, пг/мл	6 [2,2; 9,9]*	38 [20; 93]*
ИЛ-13, пг/мл	16,7 [9,9; 22]*	4,5 [0,01; 15]*
ИЛ-15, пг/мл	6,7 [4; 17,4]*	0,4 [0,01; 2,3]*
ИЛ-17 пг/мл	22,8 [5,2; 90]*	11 [5,8; 16,7]*
Эотаксин, пг/мл	102 [19,4; 586]	263,5 [180,6; 443]
FGF basic, пг/мл	27,2 [19; 586]*	21 [16; 24]*
ИФН γ , пг/мл	285[112; 1038]*	111 [86,2; 359]*
IP 10, пг/мл	717 [189; 4064]*	5616 [3123; 9901]*
МСР-1, пг/мл	48,6 [22; 121]	37 [20; 94]
МIP 1 α , пг/мл	11 [8,8; 18]	9,5 [8,7; 10]
МIP 1b, пг/мл	66 [49; 99]*	140 [116; 174]*
PDGF bb, пг/мл	26024 [5855; 58715]*	4975 [3031; 8994]*
ФНО- α , пг/мл	39 [17; 65]	42,6 [34; 110]
VEGF, пг/мл	205 [64; 312]	84 [57; 161]
<i>Примечание – * – p < 0,05 между группами</i>		

Исходно корреляционные взаимосвязи цитокинового профиля с индексами активности, остофазовыми показателями и уровнями аутоантител представлены в Таблице 17 и Рисунках 12 и 13.

Продолжение таблицы 17

Показатель	DAS 28 (СОЭ)	SDAI	СДАI	СОЭ	СРБ	IgM РФ	АЦЦП	АМЦВ	ММП3
FGF basic	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИФН γ	—	-	-	-	-	r=0,6 p=0,005	-	-	-
IP-10	-	-	-	-	-	r=0,4 p=0,03	r=0,7 p=0,003	r=0,5 p=0,04	-
MCP-1	r=-0,5 p=0,08	-	-	-	-	-	-	-	-
MIP 1 α	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MIP 1b	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PDGF bb	r=-0,4 p=0,03	-	-	-	-	-	-	-	-
ФНО α	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VEGF	-	-	-	-	-	-	-	-	-

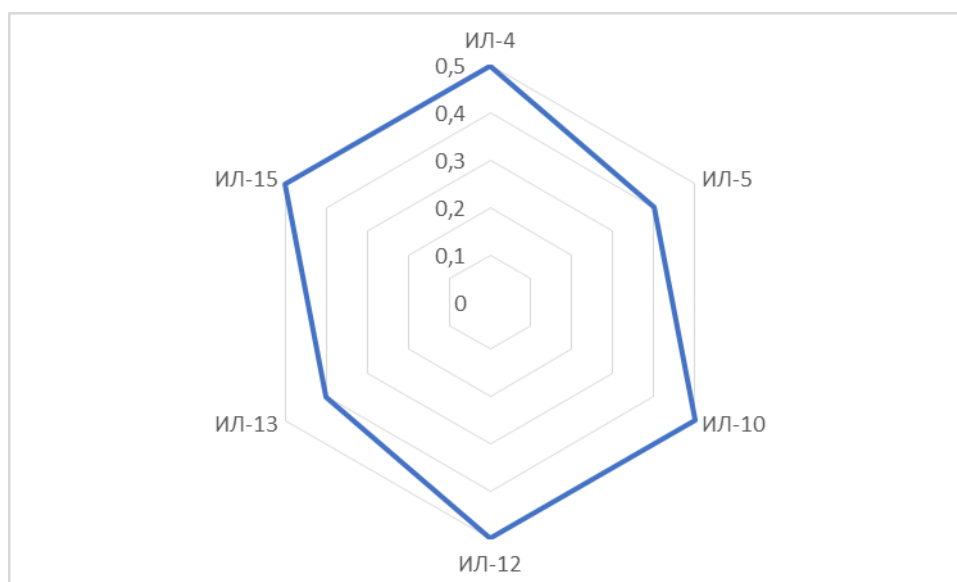


Рисунок 13 – Отрицательные корреляционные взаимосвязи цитокинов с SDAI

Корреляционные взаимосвязи цитокинового профиля с индексами активности, уровнями остеофазовых показателей и уровнями аутоантител через 24 недели от начала терапии у пациентов с РА представлены в Таблице 18 и Рисунках 14 и 15.

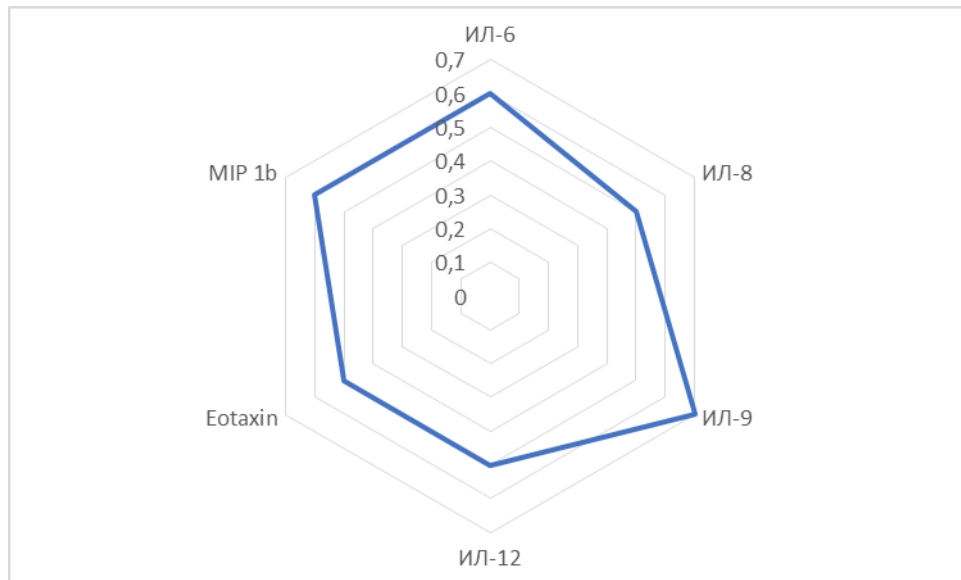


Рисунок 14 – Корреляционные связи цитокинов и СОЭ

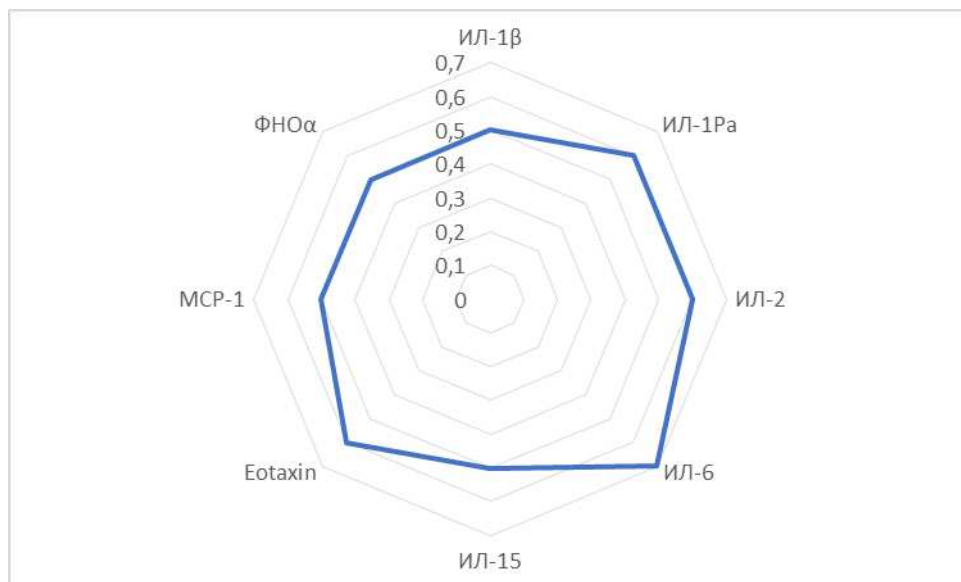


Рисунок 15 – Корреляционные связи цитокинов и IgM РФ

На фоне терапии, согласно стратегии «Лечение до достижения цели», в первый год у пациентов с РА наблюдалось достоверное снижение ИЛ-1b, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-17, FGF basic, IP-10, MIP 1α, ФНО-α через 12 недель по сравнению с исходным уровнем. Через 24 недели отмечалось достоверное снижение ИЛ-4, ИЛ-9, ИФНγ, IP-10 по сравнению с исходным уровнем. Через 24 недели отмечалось повышение ИЛ-10 данные в Таблице 19.

Через 6 лет пациенты были поделены на две группы, ответившие и не ответившие на терапию по критериям EULAR. Исходно в группе больных «ответивших» на терапию были достоверно выше: ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4-5, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-

10, ИЛ-12-13, Эотаксин, FGF-basic, ИФН- γ , МСР-1, ФНО- α , VEGF. Через 12 недель отмечалась достоверная разница ИЛ-6 и ИЛ-13. Через 24 недели значения ИЛ-4-5, ИЛ-7, ИЛ-9-10, ИЛ-12-13, ИФН- γ , МСР-1, VEGF в группе ответивших на терапию были ниже, чем в группе не ответивших на терапию, данные – в Таблице 19.

Таблица 19 – Динамика цитокинового профиля у пациентов с РА в зависимости от ответа на терапию, Ме (ИР), пг/мл

Показатель	Неделя	Группа в целом (N =23)	"Ответчики" к 6 годам (N=16)	"не ответчики" к 6 годам (N=7)
ИЛ-1b	0	2,5 [2,2; 4,9]	2,3 [1,9; 3,3]	3,4 [2,5; 37]
	12	2 [1,5; 3,4]\$	1,8 [1,6; 3,3]	2 [1,9; 4,3]
	24	2,4 [1,6; 3,9]	2,1 [1,4; 3,2]	3 [2,3; 6,6]
ИЛ-1 Ра	0	219,4 [100; 600]	158[94; 366]	307 [144; 3280]
	12	190,4 [75,4; 389,5]	107 [75; 280]	238 [209; 1870]\$
	24	213 [87,8; 462,2]	138 [74; 462]	301 [165; 1676]
ИЛ-2	0	7,1 [3; 23]	4,6 [2,4; 18]	18 [7,1; 55,8]
	12	4 [0,01; 18,3]	0,01 [0,01; 11]	10,4 [2,5; 29,3]\$
	24	10,8 [2,6; 20,1]	6 [0,8; 19]	15 [4,2; 27]
ИЛ-4	0	2,7 [3; 23]	2,5 [2,2; 3]*	5,2 [2,7; 16,3]*
	12	2 [1,6; 3,2]	2 [1,4; 3]	2,4 [1,8; 5]
	24	3,7 [2,8; 6,6]\$	3,5 [3; 5,2]*	7,7 [3,4; 14]*
ИЛ-5	0	6 [3,6; 7,6]*	4 [3,3; 7]*	7,6 [6; 20]*
	12	3,9 [2,6; 5,8]\$	3,4 [2,2; 5,3]	7,8 [3,4; 12]
	24	5,1 [1,8; 13,6]	4 [0,7; 9,9]*	20 [9; 25]*
ИЛ-6	0	36 [20; 82]	36 [20,4; 66]	45,3 [18; 235]
	12	13,6 [7,7; 53,6]\$	10,2 [7,5; 24]*	25 [12,4; 76]*\$
	24	23 [8,2; 45,8]	17 [6; 33]	37 [22; 46]
ИЛ-7	0	34 [25; 64]*	29 [22; 43]*	62 [46,5; 67]*
	12	27,6 [16,9; 55,3]	25 [12,5; 35]	55 [22; 82]
	24	46,4 [27,1; 77,7]	30 [21; 49]*	89 [71; 144]*
ИЛ-8	0	28 [23; 40,5]*	25 [21; 30]*	37,6 [33; 100]*
	12	22,5 [18,5; 29,1]	24 [18; 30]	22 [18,5; 25]
	24	33,1 [25,8; 53,7]	29 [22; 43]	47,3 [32,6; 77]
ИЛ-9	0	23 [15; 46,5]	22 [14; 43,4]	34,3 [18; 114]
	12	15,9 [10,8; 21,3]	14[9; 21]	16 [15; 77,6]\$
	24	16 [11,8; 18,6]\$	13 [7; 17]*	18,6 [16; 48,5]*\$
ИЛ-10	0	13,6 [5,2; 33,4]	8,6 [2; 23]*	23[15; 138]*
	12	5 [0,01; 42,9]	5 [0,01; 17]	19,3 [4; 45,5]
	24	909,5 [737; 1442]\$	876 [506; 1117]*\$	1443 [1270; 1957]*\$
ИЛ-12	0	38 [20; 93]	25,6 [17; 56]*	89 [48; 106]*
	12	28,6 [14,7; 76]	22 [11; 39]	76 [26,4; 134,3]
	24	28,1 [11,8; 46,9]	25 [10; 34]*	80 [36; 96,6]*

Продолжение таблицы 19

Показатель	Неделя	Группа в целом (N =23)	"Ответчики" к 6 годам (N=16)	"не ответчики" к 6 годам (N=7)
ИЛ-13	0	4,5 [0,01; 15]	2,4 [0,01; 5,5]*	15 [5,6; 17]*
	12	1,5 [0,01; 3]\$	0,01 [0,01; 1,9]*	3 [0,17; 17,6]*
	24	5,1 [4; 7,8]	4,1 [3,5; 5,3]*	8 [7; 28]*
ИЛ-15	0	0,4 [0,01; 2,3]	0,3 [0,01; 1,9]	2,1 [0,3; 14]
	12	0,2 [0,01; 2,6]	0,01 [0,01; 0,6]	0,6 [0,01; 4,1]
	24	0,2 [0,01; 1,3]	0,01 [0,01; 0,8]	1 [0,01; 3,3]
ИЛ-17	0	11 [5,8; 16,7]	9,7 [5; 14]	14,2 [6,5; 19,5]
	12	0,9 [0,01; 14,7]\$	0,01 [0,01; 7,1]	12,5 [0,01; 33,5]
	24	5,2 [0,01; 20,3]	2,6 [0,01; 20,4]	12,4 [3; 46]
Эотаксин	0	263,5 [180,6; 443]	229 [158; 328]*	388 [323; 480]*
	12	286,3 [197,2; 424]	304 [177; 405]	286,4 [244; 476]
	24	251,6 [177,7; 548,7]	239 [153; 496]	343 [226; 833]
FGF basic	0	21 [16; 24]	18,8 [15; 23]	24 [21,4; 30]
	12	14,1 [9,4; 20,8]\$	14 [7; 16,6]	19,3 [13,1; 37,3]\$
	24	18,2 [14,5; 28,9]	17 [14,1; 25]	26 [16; 47]
ИНФ γ	0	111 [86,2; 359]	92 [86; 134]*	222 [156; 1693]*
	12	93,4 [67,9; 149,1]	88 [62; 146]	104 [68; 636]
	24	4593 [3344; 6618]\$	4026 [3286; 5177]*\$	7415 [3897; 7872]*\$
IP 10	0	5616 [3123; 9901]	5396 [2901; 9952]	5672 [4640; 6399]
	12	2311 [1179; 4023]\$	1975 [961; 3009]\$	3423 [2074; 4430]\$
	24	1489 [952; 2784]\$	1443 [939; 2322]\$	2785 [1333; 3130]\$
MCP-1	0	37 [20; 94]	32,3 [13; 56]*	94 [34; 208]*
	12	38,7[21,3; 66,6]	36,3 [21; 57]	50 [36; 168]
	24	21,7 [11,8; 65,1]	14 [9,7; 22]*	65 [24; 146]*
MIP 1 α	0	9,5 [8,7; 10]	9,4 [8; 10]	9,8 [9,4; 14]
	12	8,1 [6,5; 9,3]\$	8 [6,4; 9]	126 [76; 159]\$
	24	10 [8,5; 13,4]	9 [8; 12,3]	11 [9; 16]
MIP 1 β	0	140 [116; 174]	140 [120; 168]	166 [91; 208]
	12	125,7 [100,2; 185,7]	129 [100; 195]	126 [76; 159]
	24	118,6 [72,1; 213]	106 [72; 213]	199 [69; 251]
PDGF bb	0	4975 [3031; 8994]	4371 [2951; 7220]	7036 [4975; 10121]
	12	4267 [3446; 7709]	4477 [3359; 7802]	4268 [3470; 5872]
	24	4637 [2602; 5840]	4392 [2602; 5468]	5725 [1990; 6564]
ФНО- α	0	42,6 [34; 110]	38 [29; 72]	102 [43; 583]
	12	34 [21,9; 76,6]\$	27 [22; 45]	35,4 [27; 103]\$
	24	41,9 [23,4; 75,8]	34,3 [18,8; 58]	51 [34; 129]
VEGF	0	84 [57; 161]	68 [54; 135]*	161 [143; 210]*
	12	72,6 [42,2; 97,3]	71 [40; 86]	95 [51; 211]
	24	56,5 [36,9; 108,3]	45,3 [27; 106]*	201 [48; 322]*

Примечание – * – $p < 0,05$ между группами, \$ – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

В зависимости от активности заболевания по SDAI и CDAI через 6 лет все пациенты были разделены на группы. Среди больных, достигших ремиссии и низкой активности заболевания по SDAI через 6 лет, отмечались более низкие уровни: ИЛ-1b, ИЛ-1 Ра, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-17, МIP 1 α , ФНО- α через 12 недель от начала терапии, а также повышение ИЛ-13. Через 24 недели отмечались более низкие уровни ИЛ-9, а также тенденция к более низкому уровню IP-10 от начала лечения по сравнению с группой пациентов с умеренной и высокой воспалительной активностью (Таблица 20). В группе умеренной и высокой активности через 12 недель значения ИЛ-15 были ниже, чем в группе ремиссии и низкой активности заболевания, через 24 недели от начала лечения концентрация ИЛ-4 была ниже. Также через 24 недели в обеих группах отмечалось повышение ИЛ-10. Сходные показатели цитокинового профиля были выявлены в группе больных, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по CDAI через 6 лет, значимые изменения были в уровне ИЛ-17 через 12 недель 0,01 [0,01; 5,6]¹ и 13,6 [0,01; 12,5]² соответственно. Через 24 недели были выявлены значимые изменения в содержании ИЛ-9 13 [6,8; 16,2]³ и 18,6 [14; 23,3]⁴ соответственно.

Таблица 20 – Динамика цитокинового профиля у пациентов с ранним РА в зависимости от активности заболевания SDAI, Me (IP), пг/мл

Показатель	Неделя	ремиссия/низкая активность к 6 годам (N=10)	умеренная/высокая активность к 6 годам (N=13)
ИЛ-1b	0	2,3 [1,9; 13,2]	2,9 [2,2; 3,6]
	12	1,8 [1,5; 2]\$	234 [123,8; 282,2]
	24	2,2 [1,4; 3]	3,1 [2; 3,9]
ИЛ-1 Ра	0	139,7 [88,7; 2058]	221 [144,5; 476,3]
	12	86,2 [74,1; 593]\$	234 [123,8; 282,2]
	24	130,5 [73,6; 785]	239,4 [164,4; 462,2]

¹ $p < 0,05$ между группами.

² $p < 0,05$ между группами.

³ $p < 0,05$ между группами.

⁴ $p < 0,05$ между группами.

Продолжение таблицы 20

Показатель	Неделя	ремиссия/низкая активность к 6 годам	умеренная/высокая активность к 6 годам
		(N=10)	(N=13)
ИЛ-2	0	6,8 [2,9; 55,8]	7,12 [5,1; 18,1]
	12	0,01 [0,01; 10,3]\$	8 [0,01; 18,3]
	24	5,2 [1,9; 12,3]	15 [4,2; 20]
ИЛ-4	0	2,8 [2,5; 3,64]	2,5 [2,3; 4,4]
	12	3,5 [2,8; 4]	2,3 [1,8; 3,5]
	24	35 [20; 45,5]	5,2 [3,2; 7,7]\$
ИЛ-5	0	5,9 [3,6; 7,2]	6,06 [3,6; 7,6]
	12	3,5 [1,8; 5,5]\$	4,3 [2,6; 7,7]
	24	13,8 [5,8; 28,6]	10 [4,4; 16]
ИЛ-6	0	30,9 [11,6; 192,9]	41,6 [23,4; 68,3]
	12	7,7 [7,4; 23,3]*\$	23,5 [12,4; 69,5]*
	24	35 [20; 45,5]	33 [17,4; 45,8]
ИЛ-7	0	33,8 [24,7; 66,2]	42,9 [28; 61,7]
	12	24,7 [9,7; 35,4]	30,1 [22,1; 55,3]
	24	34,9 [20,9; 49,1]	53,8 [42,6; 89]
ИЛ-8	0	28,4 [19,2; 40,5]	26 [23,1; 32,7]
	12	22 [19,4; 29,1]	22,5 [18,5; 27,6]
	24	30,8 [22; 34]	42,8 [29; 55,7]
ИЛ-9	0	21,8 [14,7; 77,5]	30 [17,9; 40,3]
	12	13,8 [9,1; 18,9]	17,8 [15; 29]
	24	12,6 [20; 45,5]*\$	18,5 [14,2; 22,8]*
ИЛ-10	0	11,8 [1,1; 33,4]	15,3 [8; 25,6]
	12	4,8 [0,01; 19,3]	9,3 [2,7; 42,9]
	24	866 [527; 909]\$	1284 [876; 1472]\$
ИЛ-12	0	35,4 [15,4; 99]	48,4 [21,2; 88,6]
	12	24,6 [15; 73,5]	29,6 [14,7; 99,7]
	24	25,6 [10; 33,8]	36,7 [17,8; 55,2]
ИЛ-13	0	4,8 [1,9; 14,9]	4,5 [0,01; 12,7]
	12	1,9 [0,01; 2,8]\$	0,01 [0,01; 9,4]
	24	5,1 [3,9; 6,3]	5,1 [4,1; 9,2]
ИЛ-15	0	0,5 [0,01; 13,6]	0,3 [0,01; 2,1]
	12	0,01 [0,01; 0,6]	0,2 [0,01; 2,6]\$
	24	0,09 [0,01; 1]	0,2 [0,01; 1,3]
ИЛ-17	0	12,2 [8,2; 19,4]	7,2 [4,3; 14,2]
	12	0,01 [0,01; 5,5]\$	12,4 [0,01; 24,2]
	24	3,7 [1,4; 9,2]\$	12,4 [0,01; 23,1]\$
Эотаксин	0	284,2 [181,3; 480,6]	263,5 [179,9; 336,5]
	12	378,5 [232,4; 529,4]	252,9 [156,6; 354,3]
	24	291 [153,5; 548,7]	251,6 [195,9; 456,7]

Продолжение таблицы 20

Показатель	Неделя	ремиссия/низкая	умеренная/высокая
		активность к 6 годам (N=10)	активность к 6 годам (N=13)
FGF basic	0	22,2 [18,8; 26,1]	18,9 [15,4; 22,9]
	12	13,6 [6,5; 14,8]\$	17 [12,1; 26,3]
	24	17,4 [14,9; 19]	24,6 [14,1; 30,1]
ИФН γ	0	119,9 [86,2; 467,3]	100,6 [86,2; 222,2]
	12	88 [67,9; 118,2]	111,2 [67,9; 149]
	24	3664 [3286; 4726]\$	4883 [3896; 7415]\$
IP 10	0	5442 [2430; 10004]	5616 [3814; 8529]
	12	1319 [936; 2586]\$	2430 [2074; 4023] ($p=0,06$)\$
	24	1358 [817; 2504]\$	1489 [1332; 3005]\$
MCP-1	0	41,4 [31,6; 78]	33,9 [13,1; 93,8]
	12	50,5 [32; 66,6]	37 [17,4; 54,9]
	24	22,3 [11,8; 65,1]	21,7 [11,8; 31]
MIP 1 α	0	9,8 [9,3; 10,8]	9,3 [8,6; 9,8]
	12	8,1 [6,4; 8,9]\$	8,4 [6,5; 11,5]
	24	9,1 [8,4; 10,3]	11,2 [9,7; 15,2]
MIP 1 β	0	124,1 [86,8; 187,1]	149,2 [132,8; 166,6]
	12	107 [88,1; 175,7]	145,3 [122,2; 227,3]
	24	96,6 [72,1; 208,6]	147 [84,3; 217,7]
PDGF bb	0	5042 [3747; 10266]	4975,5 [2871; 7036]
	12	4477 [3271; 7375]	4267 [3470; 7709]
	24	4635 [3248; 5840]	4637 [2497; 5725]
ФНО- α	0	43,3 [25,2; 310,5]	42,6 [36,9; 101,7]
	12	30,3 [21,9; 35,4]\$	34 [22,3; 96,2]
	24	38,8 [23,4; 63,8]	44,9 [28; 101,8]
VEGF	0	135,4 [56,7; 190]	70,2 [64,3; 151,7]
	12	71,4 [44,7; 94,8]	76 [37,7; 99,9]
	24	81,6 [41; 108]	48,3 [36,9; 97]

Примечание – * $p < 0,05$ между группами, \$ * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Статистически значимых отличий в показателях цитокинового профиля до начала терапии в группах, достигших ремиссии / низкой активности к 48-й неделе заболевания по SDAI и CDAI, между группами не наблюдалось.

Как видно из Таблицы 18, в группе пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI, отмечалась тенденция к более низкому уровню IP-10 через 12 недель, в связи с чем мы проанализировали дополнительно на большей группе больных (N = 60) с помощью метода ИФА значения показателя IP-10

(пг/мл). В группе пациентов, достигших ремиссии / низкой активности заболевания по индексу CDAI через 6 лет исходная концентрация IP-10 была выше, чем в группе умеренной/высокой активности. Также отмечалось достоверное снижение концентрации IP 10 через 12, 24 и 48 недель по сравнению с исходным уровнем, данные в Таблице 21. Сходные данные были получены с индексом SDAI через 6 лет, пациенты были поделены на две группы ремиссия / низкая активность (N = 21) и умеренная/высокая (N = 39), исходно значения IP-10 составили: 617 [513; 826]¹ и 488 [314; 670]², через 12 недель 302 [250; 530]³ и 164 [113; 300]⁴, через 24 недели 318 [218; 487,5]⁵ и 159 [75; 286]⁶ соответственно.

Таблица 21 – Динамика IP-10 в зависимости от активности заболевания у пациентов с РА по индексу CDAI, Ме (IP)

<i>IP 10, пг/мл</i>	<i>Группа в целом (N = 60)</i>	<i>Ремиссия/низкая активность к 6 годам по CDAI (N = 21)</i>	<i>Умеренная/высокая активность к 6 годам по CDAI (N = 39)</i>
Исходно	553 [367; 778]	750 [513; 1059]*	491 [321; 669]*
Через 12 недель	249 [125; 361] \$	304 [253; 628]*\$	164 [113; 295]*\$
Через 24 недели	219 [95; 400]\$	276 [230; 480]*\$	74 [75; 325]*\$
Через 48 недель	147 [95; 318] \$	212 [108; 322]\$	137 [78; 318]\$
<i>Примечание – * – p < 0,05 между группами; \$ – по сравнению с исходным уровнем</i>			

Достоверных различий в уровне IP-10 у пациентов, получающих БПВП и ГИБП, выявлено не было.

Роль клинических и лабораторных показателей в прогнозировании эффективности стратегии терапии РА

Отдельно были проанализированы две группы больных в зависимости от терапии: получающие ГИБП и получающие БПВП (Таблица 22). В группе пациентов, получающих ГИБП до начала и через 48 недель от начала лечения, значения индексов DAS28 (СОЭ), SDAI, CDAI были выше, чем в группе пациентов получающих

¹ p < 0,05 между группами.

² p < 0,05 между группами.

³ p < 0,05 между группами.

⁴ p < 0,05 между группами.

⁵ p < 0,05 между группами.

⁶ p < 0,05 между группами.

БПВП. Также у пациентов, получающих ГИБП, были выше значения СРБ, ММП-3 до начала терапии.

Таблица 22 – Различия в параметрах в зависимости от терапии у больных РА

<i>Параметр</i>	<i>Недели</i>	<i>Пациенты, получающие ГИБП (N = 49)</i>	<i>Пациенты, получающие БПВП (N = 43)</i>
DAS28 (СОЭ), баллы	0	5,8 [4,9; 6,3]*	5,2 [4,4; 5,8]*
SDAI, баллы	0	33 [24; 42]*	20,8 [15,6; 33]*
CDAI, баллы	0	31 [23; 40]*	20 [14; 30]*
СРБ, мг/л	0	29,6 [9; 49]*	20,2 [14; 30]*
ММП-3, нг/мл	0	78 [23,5; 103]*	30,4 [7,7; 62]*
IgM РФ, МЕ/мл	0	91 [29,8; 235]	54 [25,6; 166]
DAS28 (СОЭ), баллы	12	3,3 [2,3; 4,3]	3 [2,1; 3,7]
SDAI, баллы	12	8,1 [5,1; 15,6]	6,3 [2,3; 9]
CDAI, баллы	12	6,2 [3,1; 9,7]	6,5 [2; 14,6]
СРБ, мг/л	12	4,8 [1,3; 8,4]	2,5 [1; 5,4]
IgM РФ, МЕ/мл	12	60 [9,5; 122]	14,6 [9,5; 35,4]
ММП-3, нг/мл	12	21,7 [2,6; 53]	21,7 [6; 41]
DAS28 (СОЭ), баллы	48	3,1 [2,6; 4,2]*	2,4 [1,7; 3,3]*
SDAI, баллы	48	7,5 [4,5; 13,1]*	2,4 [1,2; 5,8]*
CDAI, баллы	48	6 [4; 11]*	1,7 [1; 5,1]*
СРБ, мг/л	48	2,7 [1; 6]	2,4 [0,9; 5]
IgM РФ, МЕ/мл	48	58,4 [9,5; 123]*	14,3 [9,5; 36,8]*
DAS28 (СОЭ), баллы	6 лет	4 [3,6; 4,7]	3,9 [2,9; 4,4]
SDAI, баллы	6 лет	16,3 [10; 21,4]	14,3 [6,1; 19,6]
CDAI, баллы	6 лет	14,5 [9,5; 21]	14,2 [6; 19,2]
СРБ, мг/л	6 лет	2,7 [1; 6]	2 [0,9; 4]
IgM РФ, МЕ/мл	6 лет	43,7 [11,6; 155]	38,5 [19,2; 134]
<i>Примечание – * – p < 0,05* между группами</i>			

Достоверной разницы между другими иммунологическими показателями выявлено не было.

Учитывая наиболее значимые различия исходного уровня ММП-3, СРБ, SDAI, CDAI в группах, получающих БПВП и ГИБП, был проведен ROC-анализ для оценки их прогностической роли.

По данным ROC-анализа установлено, что исходный уровень ММП-3 выше 43,8 нг/мл ассоциировался с необходимостью назначения ГИБП. ROC-кривая представлена на Рисунке 16.

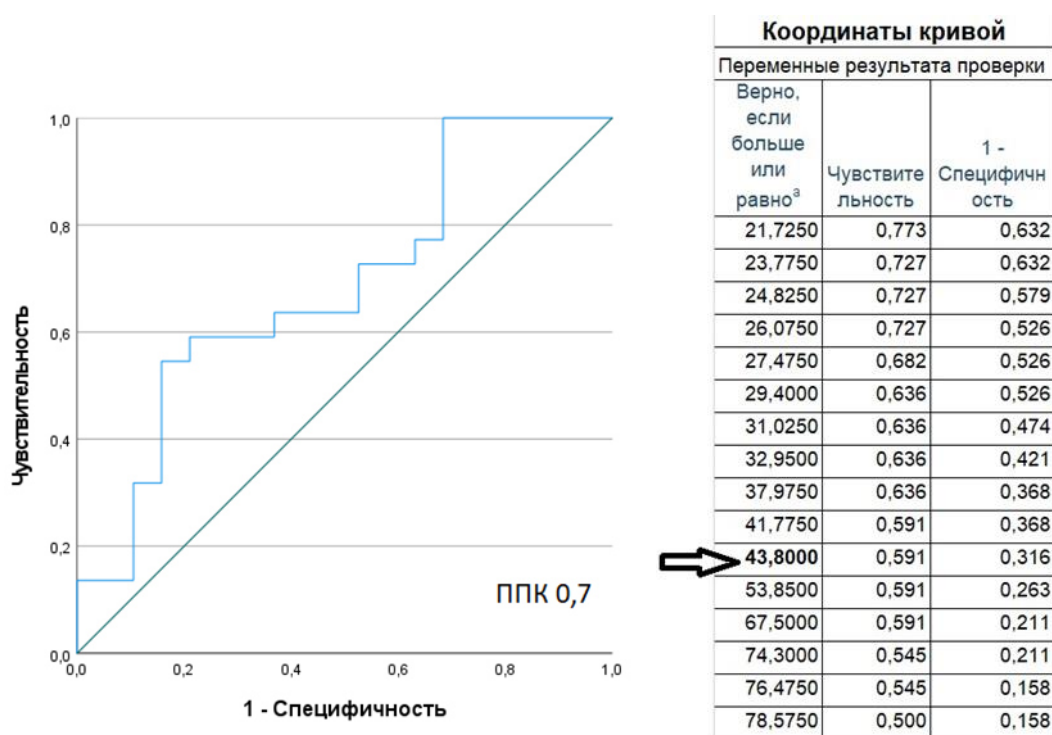
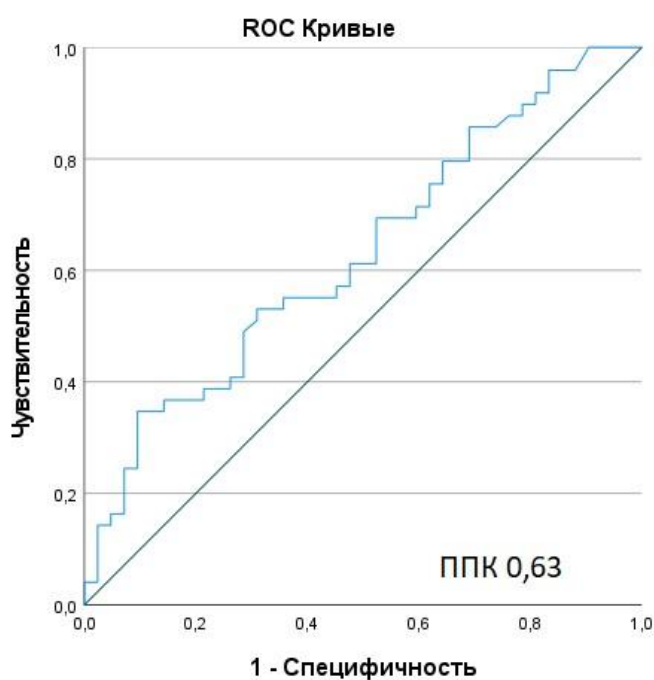


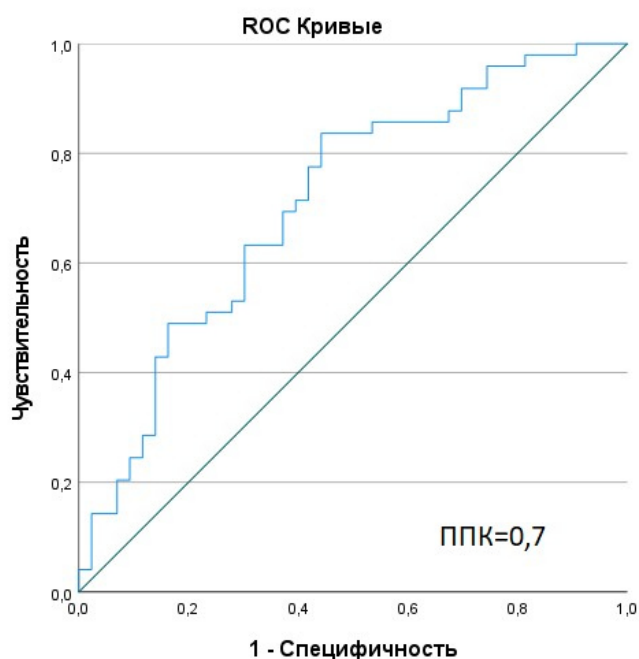
Рисунок 16 – ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного уровня ММП-3 для прогнозирования стратегии терапии РА. ППК = 0,7, 95%-й ДИ 0,5–0,8

По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень СРБ выше 28,3 мг/л ассоциировался с необходимостью назначения ГИБП. ROC-кривая представлена на Рисунке 17. По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень SDAI выше 28,5 ассоциировался с потребностью в назначении ГИБП в данной группе больных. ROC-кривая представлена на Рисунке 18.



Переменные результата проверки		
Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 - Специфичность
23,0500	0,571	0,476
24,4000	0,571	0,452
25,7500	0,551	0,452
26,5500	0,551	0,429
27,0000	0,551	0,405
27,2000	0,551	0,381
27,6000	0,551	0,357
28,3500	0,531	0,357
28,8500	0,531	0,333
29,0500	0,531	0,310
29,4000	0,510	0,310
30,6000	0,490	0,286
31,9500	0,469	0,286
34,1500	0,449	0,286
36,5000	0,429	0,286
37,2500	0,408	0,286

Рисунок 17 – ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного значения СРБ для прогнозирования эффективности терапии ГИБП. ППК = 0,63, 95%-й ДИ 0,5–0,7



Координаты кривой		
Переменные результата проверки		
Верно, если больше или равно ^a	Чувствительность	1 - Специфичность
20,6100	0,755	0,465
20,8100	0,755	0,442
22,0000	0,755	0,419
23,1000	0,714	0,395
23,5500	0,694	0,395
24,2000	0,673	0,395
24,7500	0,653	0,395
25,6000	0,633	0,372
26,3500	0,633	0,349
26,7500	0,612	0,349
27,2000	0,592	0,302
27,7000	0,592	0,256
28,5000	0,571	0,256
29,2500	0,551	0,256
29,7500	0,531	0,256
30,2500	0,531	0,233
30,7500	0,510	0,233
31,2500	0,490	0,209
31,7500	0,469	0,209
32,2500	0,429	0,209
33,2500	0,429	0,186
34,4950	0,388	0,163

Рисунок 18 – ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного значения SDAI для прогнозирования эффективности терапии ГИБП. ППК = 0,7, 95%-й ДИ 0,6–0,8

По данным ROC-анализа было установлено, что исходный уровень CDAI выше 28,4 ассоциировался с необходимостью назначения ГИБП через 6 лет от начала терапии. ROC-кривая представлена на Рисунке 19.

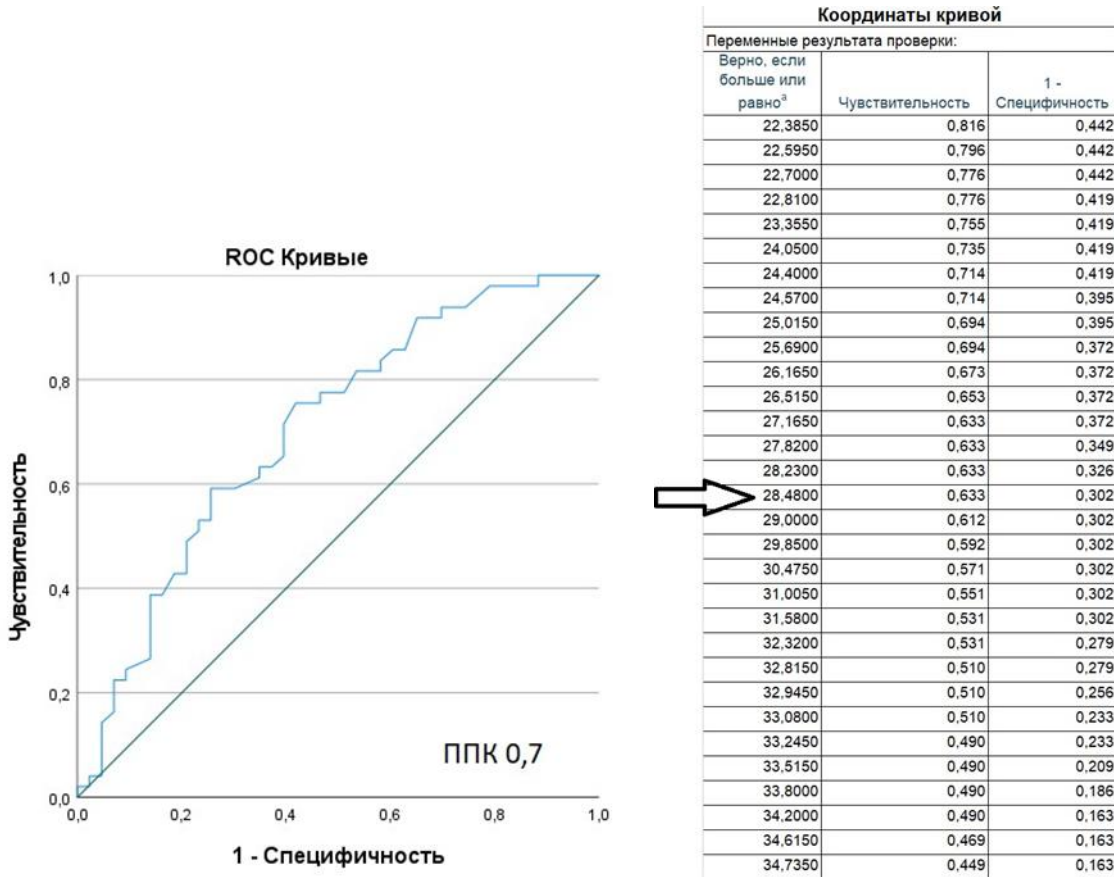


Рисунок 19 – ROC-кривая, отражающая информативность оценки исходного значения CDAI для прогнозирования эффективности терапии ГИБП. ППК = 0,7, 95%-й ДИ 0,6–0,8

Отдельно были проанализированы «трудно-леченные» пациенты с РА (N = 7) (получающие более 3 ГИБП). Отмечалась достоверная разница между пациентами, у которых имелся прием 3ГИБП и более и у пациентов, получающих 1 или 2 ГИБП через 12 недель DAS28 (СОЭ) 4,9 [4,3; 6,1] и 3,1 [2,3; 3,9]¹ и СРБ 10,1 [5,5; 53,1]² и 3,5 [1,2; 7,1]³ соответственно.

Клинический случай № 1. Пациент А., мужчина 34 лет. Боли и припухлость в мелких суставах кистей в течение 4 месяцев в 2012 г. Консультирован в НИИР, в анализах: СОЭ – 20 мм/час, IgM РФ – 166 МЕ/мл, АЦЦП – 200 ед/мл. Установлен

¹ p < 0,05 между группами.

² p < 0,05 между группами.

³ p < 0,05 между группами.

диагноз РА серопозитивный, очень ранняя стадия, высокая активность Назначен МТ 10–15–20–25 мг/нед п/к. В 2016 г. в связи с сохраняющейся ремиссией МТ отменен. Через 6 лет после инициации терапии МТ, пациент не получает БПВП.

Таблица 23

	ЧБС 28	ЧПС 28	СОЭ, мм/час	СРБ, мг/л	DAS28	SDAI	CDAI
Исходно	12	12	20	10	5,6	28,4	27,4
Через 6 месяцев	2	0	16	6,2	2,2	4,6	4
Через 12 месяцев	1	0	12	3,1	2,1	1,19	0,8
Через 6 лет	0	0	16	2,3	2,08	2,2	2

Обсуждение

Таким образом у пациента достоверный диагноз РА, сумма баллов по критериям ACR/EULAR 2010 г. составляет 10 баллов: припухлость и болезненность ≥ 10 суставов (5 баллов), высокоположительные IgM РФ и АЦЦП (3 балла), длительность синовита ≥ 6 недель (1 балл), повышение СОЭ и СРБ (1 балл). В соответствии с клиническими рекомендациями назначен МТ с постепенным увеличением дозы 10–15–20 мг/нед. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения числа болезненных и/или припухших суставов, снижения индексов активности заболевания и нормализации СОЭ и СРБ. Через 4 года в связи с наличием стойкой ремиссии удалось отменить метотрексат.

Заключение

У части больных раннее лечение «окно возможностей» позволяет достичь ремиссии.

Клинический случай № 2. Пациент Т., мужчина 32 лет. Боли и припухлость в мелких и крупных суставах в 2012 г. Консультирован в НИИР, в анализах: IgM РФ – 9,5 МЕ/мл, АЦЦП – 7 ед/мл. Установлен диагноз РА серонегативный, очень ранняя стадия, высокая активность. Назначен МТ 20–25 мг/нед п/к. Через 3 месяца после инициации терапии в связи с недостаточной эффективностью к добавлен иФНО α - АДА 40мг/2 нед п/к. Через 6 месяцев назначен ТЦЗ. Через 12 месяцев ЦЗП.

Через 2 года АБЦ. Через 3 года МТ заменен на СУЛЬФ (плохая переносимость), затем на ЛЕФ. Через 4 года к терапии добавлен Этанерцепт 50 мг/нед.

Таблица 24

	ЧБС 28	ЧПС 28	СОЭ, мм/час	СРБ, мг/л	DAS28	SDAI	CDAI
Исходно	3	3	29	49,1	4,8	22,9	18
Через 12 месяцев	2	2	2	0,3	2,02	8,7	8,7
Через 6 лет	8	4	11	7,8	4,7	22,7	22

Обсуждение

Таким образом у пациента серонегативный РА, сумма баллов по критериям CR/EULAR 2010 г составляет 7 баллов: припухлость и болезненность ≥ 10 суставов (5 баллов), длительность синовита ≥ 6 недель (1 балл), повышение СОЭ и СРБ (1 балл). В соответствии с клиническими рекомендациями назначен МТ с постепенным увеличением дозы. На фоне терапии не отмечалась положительная динамика, в связи с этим назначен 1 ГИБП. Несмотря на низкую активность к 12 месяцам, у пациента быстро развивалась резистентность к терапии. В связи с этим были назначены различные группы 4 ГИБП и 3 БПВП.

Заключение

Особый фенотип серонегативного РА, несмотря на прием различных ГИБП и БПВП, не позволял достичь стойкого хорошего ответа на терапию.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время в клиническую ревматологическую практику прочно внедрено ведение больных РА в соответствии с принципами стратегии «Лечение до достижения цели». Оценка возможности улучшения отдаленных исходов РА при четком следовании этим принципам в основном проводится по наблюдательным исследованиям и данным национальных и интернациональных регистров. В Российской Федерации регистр больных РА «ОРЕЛ» был создан в 2012 году. Накопленные в регистре данные позволили проанализировать возможность достижения и сохранения цели терапии (ремиссии или низкой активности) в многолетнем проспективном исследовании.

Данный анализ проведен при обследовании 93 больных с РА, получавших интенсивную терапию в дебюте заболевания и проспективно прослеженных сроки до 6 лет. По нашим данным применение активной терапии в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» в дебюте заболевания приводит к достоверному снижению активности заболевания, уровня острофазовых показателей и имеет хорошие отдаленные результаты, позволяя достичь ремиссии/низкой активности заболевания примерно у 30% пациентов. Сходные с нашими данные были получены в ряде крупных клинических исследований [14, 16, 168]. В исследовании «Behandel-Strategieën, Dutch for treatment strategies» («BeSt») (многоцентровое рандомизированное одинарное слепое исследование), включающее пациентов с ранним РА (n = 508), показано преимущество интенсивной терапии в дебюте РА [14]. Однако данное исследование не может в полной степени соответствовать европейским [166] и отечественным [167] рекомендациям ведения больных в реальной клинической практике, т.к. наилучшие отдаленные результаты получены в группе больных, получавших ГИБП в качестве 1-й линии терапии. До сих пор, в первую очередь по экономическим соображениям, ни одна страна в мире не может себе позволить начинать терапию РА с назначения ГИБП. И хотя при применении в дебюте терапии комбинации МТ и ИНФ улучшение функциональных способностей наблюдалось раньше, чем у пациентов в группе монотерапии ксБПВП, к концу первого года функциональные возможности существенно и сопоставимо улучшились

во всех группах, независимо от тактики назначения больных, и это улучшение сохранялось через 5 лет наблюдения (среднее значение HAQ 0,58). Десятилетнее наблюдение в исследовании BeSt показало эффективность продолжения интенсивной терапии при низкой активности заболевания, что дает возможность сохранять состояние ремиссии у 53%. А длительная безлекарственная ремиссия была лишь у 15% [169].

Эти результаты свидетельствуют, что следование принципам контролируемого лечения имеет большее значение, чем используемый арсенал лекарственных средств.

В другом исследовании «ОПТИМА» («Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab») – двойного слепого плацебо контролируемое исследование также сравнивали преимущества раннего назначения ГИБП (АДА) при раннем РА по сравнению с практикой начала терапии РА с МТ у 1032 пациентов. Авторы показали, что комбинированная терапия МТ + АДА превосходит монотерапию МТ по количеству пациентов достигших низкой активности болезни и достоверному снижению DAS28 через 6 месяцев (44% против 24% соответственно) [170, 171], но по указанным выше причинам эти данные также не могут лечь в основу практических рекомендаций.

В нашем исследовании терапевтическая тактика проводилась в соответствии с современными рекомендациями – начало терапии с назначения МТ и оптимизации дозы (начальная доза 10 мг в неделю и с постепенным увеличением дозы до 20–25 мг/нед.) а дальнейшая интенсификация терапии проводилась в зависимости от достигнутого эффекта.

Исследование «TICORA» («Tight Control for RA») как раз и было посвящено сравнению эффективности терапии при тщательном контроле за снижением активности РА или при отсутствии такого контроля. Использование стратегии контролируемой терапии сопровождалось более выраженным и достоверным снижением активности заболевания и приводило к снижению скорости рентгенологического

прогрессирования примерно на 50%. Через 18 месяцев 65% пациентов группы интенсивного контроля находились в ремиссии ($DAS < 2,6$) по сравнению с 16% больных группы «реальной практики» [172, 173].

Преимущества следования принципам стратегии «Лечение до достижения цели» и проведения интенсивной терапии МТ при раннем РА продемонстрировано в исследовании «CAMERA» («Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis»). В данном исследовании ответ на лечение через 6 месяцев терапии значительно улучшил прогноз у пациентов через 5 лет [174–176], что совпадает с полученными нами результатами: в группе больных, достигших ремиссии / низкой активности заболевания к 48-й неделе ($N = 58$) через 6 лет, у 41,1% сохранялась ремиссия / низкая активность.

Предлагалось и начинать лечение РА с комбинированной терапии МТ с другими ксБПВП и высокой дозой ГК (60–30 мг/сутки) – исследование COBRA («COmbinatietherapie Bij Reumatoide Artritis») в различной модификации: «COBRA classic» (МТ + СС + преднизолон 60 мг/с), «COBRA light» (МТ + преднизолон 30 мг/с), «COBRA Avant Garde» (МТ + ЛЕФ + преднизолон 60 мг/с), что позволило достичь ремиссии по DAS28-СОЭ через 12 месяцев у 64%, 60% и 62% больных соответственно [177–179]. Несмотря на подтвержденную клиническую эффективность и экономичность такого подхода, ревматологи нечасто назначают COBRA-терапию пациентам по следующим причинам: риск развития побочных эффектов высоких доз ГК, сложность схемы лечения, тем более, что наши отечественные данные (Н. В. Чичасова) [180] свидетельствуют, что ранее назначение и монотерапии МТ при тщательном контроле за ходом лечения позволяют достичь к 12 месяцам ремиссии по DAS28-СОЭ у 71% больных. Ориентироваться на результаты краткосрочных исследований при выборе наиболее оправданной тактики лечения не позволяет прогнозировать улучшения отдаленных исходов. Тем более, что анализ краткосрочных результатов лечения большой группы больных ($n = 1438$) в реальной клинической практике свидетельствуют, что у пациентов с впервые диагностированным РА более высокая доза МТ в комбинации с другими ксБПВП или ГК или без них не приводит к улучшению.

Сопоставление собственных результатов с представленными в литературе приведено в Таблице 25.

Таблица 25 – Сопоставление собственных результатов с представленными в литературе

Название исследования	Дизайн	N	Терапия	Исходный уровень DAS28	Результаты
BeSt	Открытое (Т2Т, длительность наблюдения 7 лет)	508	мототерапия МТ, комбинированная (МТ, СУЛЬФ, ГК), МТ + 1ГИБП (ИНФ), МТ+ 2ГИБП	6,1±1,0	Ремиссия 23% через 7 лет
CAMERA II	2 года	299	Монотерапия МТ, МТ + АДА	5,8±1,3	Ремиссия 35%
TICORA	Открытое РКИ 5 лет	110	Комбинированная МТ + ГИБП	4,9	DAS28 < 1,6 у 65%
SOBRA	26 недель	151	МТ, СУЛЬФ, ГК	5,67 (±1,13)	Δ DAS44 СРБ -2.15 (±1,09)
SOBRA-light	26 недель	148	МТ + ГК	5,45 (±1,29)	Δ DAS44 СРБ -2.10 (±1,09)
OPTIMA	26 недель	515	МТ+ АДА	6,0 (1,0)	низкая активность 44%
Собственные данные (регистр ОРЕЛ)	6 лет	93	МТ, МТ + 1ГИБП, МТ + 2ГИБП, 3 ГИБП	5,31 [4,79; 6,14]	Ремиссия / низкая активность 30% через 6 лет

В исследовании IMPROVED (Induction therapy with MTX and Prednisone in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease) [181], были включены пациенты с РА, которые получали лечение согласно стратегии «Лечение до достижения цели». Через 5 лет была проанализирована группа пациентов, которым удалось достичь безлекарственной ремиссии. Изначально было включено 238 пациентов с РА, до начала лечения среднее значение, HAQ, mean±SD 0,9±0,6, позитивность по РФ 59% (N = 140), позитивность по АЦЦП – 50% (N = 120). Все пациенты получали МТ с постепенной эскалацией дозы 7,5–25 мг/нед п/к и преднизолон с постепенным снижением за 7 недель с 60 мг/сут да 7,5мг/сут. При достижении ремиссии через 4 месяца пациентам отменяли преднизолон, у больных, сохранивших ремиссию, через 8 месяцев отменяли МТ. Через 4 месяца по критериям EULAR клиническая ремиссия была достигнута у 61% больных РА. Пациенты, не достигшие ремиссии через 4 месяца, были поделены на 2 группы. В 1-й группе к терапии МТ 25 мг/нед добавлялись другие БПВП (СУЛЬФ 2 г/с, гидроксихлорохин 400 мг/сут) и ГК 7,5 мг/сут. Во 2-й группе пациенты получали МТ 25 мг/нед и АДА 40 мг / 2нед п/к. В группе

больных, получающих комбинированную терапию БПВП, при недостижении ремиссии происходила смена на МТ 25 мг/нед и АДА 40 мг / 2нед п/к [181].

Учитывая, что ключевым фактором, определяющим стратегию ведения пациентов, является оценка активности заболевания возникает вопрос о ее более адекватной оценке.

В настоящее время в ряде работ показано, что при оценке активности РА необходимо учитывать психологический статус больного. «Для определения уровня активности РА большое значение имеют параметры, которые оцениваются с участием больного. К их числу относится боль, ООБ, ООСЗ, ЧБС, оценка функционального статуса и ОСЗВ. На величину этих показателей может влиять не только выраженность воспалительных изменений суставов, но и особенности восприятия пациентом своего заболевания» [182].

Для подсчета ООСЗ и ОСЗВ используют шкалы от 0–10 см, однако мнение пациента о состоянии болезни может отличаться от мнения врача [182].

Разногласия между пациентом и врачом (те разница в оценке состояния здоровья пациентом и врачом) может негативно сказываться на развитии заболевания, ухудшение приверженности лечению и увеличение расходов [183].

В исследовании французских коллег (Desthieux С. и соавт.) была проанализирована разница между ОСЗБ и ОСЗВ, которая выявила, что почти половина пациентов была не согласна с оценкой врачей. Значения ОСЗБ были выше, чем ОСЗВ, то есть либо пациенты завышают активность заболевания, либо врачи ее занижают. Боль была наиболее частым прогностическим фактором ОСЗБ [143].

Кроме того, «D. McWilliams и соавт. на выборке из более чем 10 тыс. больных РА смогли показать, что воспалительная активность у 23–63% пациентов РА существенно недооценивается или переоценивается при выборе терапии. Так, у пациентов с небольшой выраженностью объективных признаков воспаления, но интенсивной болью активность по DAS28 оценивается как высокая, в результате чего они получают более адекватную терапию, включая назначение ГИБП, и в последующем чаще достигают низкой активности и ремиссии, и наоборот. В результате пациенты с изначально более высокими показателями активности РА, в том числе и

за счет большей выраженности боли, чаще отвечают на терапию, чем пациенты с умеренной активностью РА» [184].

Утомляемость является частым симптомом РА, о чем первоначально сообщила международная научная организацией «Outcome Measures in Rheumatology» (OMERACT) [185]. Пациентам трудно описать утомляемость, скованность и боль, из-за этого врачам трудно оценить эти параметры [186].

У наших пациентов, имевших субклинические и/или клинические признаки тревоги и депрессии, не наблюдалось достоверной разницы в уровне СРБ и количестве ЧБС и ЧПС, однако индексы активности (DAS28(СОЭ), SDAI, CDAI) были выше по сравнению с группой без признаков тревоги и депрессии.

«Наличие тревоги и депрессии могут существенно повлиять на величину показателей индексов активности и, прежде всего, на ООБ. Так, Challa N. V. и соавт. обнаружили связь между ООБ и выраженностью тревоги и депрессии» [146].

Наличие хронического заболевания, «имеющего неопределенный прогноз и сопровождающегося стойким болевым синдромом, нередко приводит к развитию тревожно-депрессивных расстройств, которые коррелируют с активностью заболевания и рассматриваются обычно как коморбидная патология» [146]. Терапия ГИБП и психофармакотерапия, на фоне более молодого возраста пациента, меньшей длительностью и высокой активностью РА, низким уровнем IgM РФ, меньшим индексом массы тела, отсутствием таких заболеваний, как сахарный диабет и инфаркта миокарда, а также внесуставных проявлений РА в анамнезе, шизотипического расстройства и опыта применения ГК ассоциируется с большей вероятностью хорошего и удовлетворительного ответа на терапию [145].

Помимо психологического статуса, для более адекватной оценки активности заболевания мы проанализировали широкий спектр лабораторных биомаркеров, в первую очередь острофазовых показателей. К острофазовым показателям в первую очередь относят значения СОЭ и СРБ, необходимые для оценки системного воспаления РА. Также эти показатели входят в ряд клинических индексов для определения степени активности РА.

В нашей работе на фоне терапии «Лечение до достижения цели» отмечалось достоверное снижение острофазовых показателей через 24, 48 недель от начала лечения, и к 6 годам значения СОЭ и СРБ были в пределах референсных значений.

«В настоящее время для оценки эффективности терапии используются не только клинические и лабораторные показатели активности, но и ряд иммунологических маркеров, изменение уровня которых может служить предикторами обострения заболевания» [187].

Современная концепция лечения РА может приводить к устойчивой ремиссии, в связи с этим возникают вопросы о том, как с помощью биомаркеров определить пациентов, у которых возможна отмена БПВП и ГИБП или снижение дозы. В 2016 г. немецкие ученые (Schett G. и соавт.) предложили три градации степени ремиссии: клиническая, инструментальная и иммунологическая. Для установки иммунологической ремиссии, нужны несколько пунктов:

- 1) достижении клинической и инструментальной ремиссии;
- 2) отрицательные значения по IgM РФ и АЦЦП;
- 3) задокументированная сероконверсия по IgM РФ и АЦЦП [188].

Наряду со снижением уровня маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), у обследованных нами больных РА, наблюдалось достоверное уменьшение концентрации IgM РФ через 24 и 48 недель. У 18,7% больных позитивных по IgM РФ к 48 неделе наблюдалась отрицательная сероконверсия.

В ряде работ было показано, что высокие уровни IgM РФ являются предикторами более агрессивного течения РА [189]. В нашей группе больных через 6 лет от начала терапии была выявлена позитивная корреляционная взаимосвязь базальных значений IgM РФ с DAS28 (СОЭ), SDAI, CDAI.

Появляется все больше данных о том, что IgM РФ снижается только у «ответчиков» на терапию РА [190–194]. В исследовании Kobe J. и соавт., в которое были включены 58 пациентов с РА, получающих БПВП, при многофакторном анализе было показано, что IgM РФ отражает ответ на лечение [195].

В нашей группе больных исходные значения IgM РФ в группе «ответивших» на терапию по критериям EULAR значения были ниже 63,1 [23,3; 166]* (N = 65) чем в группе у «не ответивших» 105 [48,4; 346]*\$ (N = 28).

В нашей группе больных существенной динамики в уровне АЦЦП выявлено не было, что согласуется с литературными данными [196]. Возможным объяснением данного факта может быть недавно обнаруженные протективные свойства АЦБ. Предыдущие работы четко демонстрировали связь высоких титров АЦЦП с риском развития РА и с более высокой активностью заболевания при установленном диагнозе [197]. В последнее время в литературе активно обсуждается вопрос о разных изотипах АЦЦП и обсуждается их протективные свойства [77]. Протективный эффект АЦЦП (показанный на модели коллаген индуцированного РА лабораторных животных) для суставов специфичен и опосредован образованием локальных иммунных комплексов, возможно, включающих несколько цитруллинированных белков, таких как ENO1 и COL2, и проявляется через индуцированные тканевых макрофагов к высвобождению большего количества противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Баланс между патогенностью и протективным действием введенных антител, вероятно, зависит от функции сформированных локальных иммунных комплексов. Гипотеза о том что роль АЦБ в защите суставов при РА, открывает «новый взгляд для изучения специфических антител при РА» [198].

«Klareskog L. и соавт. предложили модель появления маркеров при развитии РА, согласно которой предполагается, что маркеры появляются на разных стадиях развития заболевания» [199]. Существуют неспецифические маркеры, такие как СОЭ и СРБ, и специфические, такие как АЦЦП, РФ и ММП-3 [199].

Как известно, ключевую роль в деструкции суставов при РА играет протеолитический фермент ММП-3. Несколько исследований показали, что уровень ММП-3 в сыворотке крови коррелируют с уровнем ММП-3, вырабатываемой синовией, и, таким образом, отражают уровень активности синовита при РА [195, 200].

Несмотря на то, что ММП-3 является маркером, отражающим воспаление в синовии [200] и, таким образом, напрямую связанным с активностью заболевания.

Известно, что уровень ММП-3 снижается при эффективном лечении, поэтому он также отражает ответ на лечение.

Интересны полученные данные японскими учеными Kobe J. и соавт., которые провели ретроспективное исследование, в которое были включены 58 пациентов с РА, получающие БПВП. Пациенты были поделены на две группы: с рентгенологическим прогрессированием и без. При многофакторном анализе значения ММП-3 были значительно выше в группе с рентгенологическим прогрессированием. Таким образом, может быть полезно измерять ММП-3 как предиктор ответа на лечение [195].

В работе японских ученых (М. Нама и соавт.) «у пациентов с РА до начала терапии ТЦЗ и через 1 мес после начала лечения была выявлена положительная корреляция уровней ММП-3 и СРБ $r = 0,86$, $p = 0,03$ и $r = 0,99$, $p < 0,01$) соответственно» [201].

По нашим данным выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь базальных значений ММП-3 с СОЭ ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и с СРБ ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Совокупность зарубежных исследований и наших данных свидетельствуют о многообещающем потенциале ММП-3, который может быть потенциальным предиктором ответа на терапию и помогает более точно оценить активность РА.

Широко обсуждается вопрос возможности достижения безлекарственной ремиссии. В 2022 г. группа ученых из Норвегии (Verstappen M. и соавт.) предложили две гипотезы о развитии безлекарственной ремиссии. Первая гипотеза основана на том, что в дебюте заболевания пациенты с РА похожи друг на друга и иммунологические изменения происходят со временем протекания болезни. Вторая гипотеза предполагает, что в дебюте заболевания у пациентов имеется разный иммунологический фенотип, который позволяет части пациентов достичь безлекарственной ремиссии [202]. Учитывая данную концепцию, мы изучили широкий спектр лабораторных биомаркеров в группах пациентов для оценки роли лабораторных показателей в прогнозировании течения РА и выявлении группы пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания

В нашей работе отдельно были проанализированы пациенты, получающие ГИБП: исходно они имели более высокие значения СРБ 29,6 [9; 49]¹, ММП-3 78 [23,5; 103]² до начала терапии, чем пациенты, получающие БПВП, 20,2 [14; 30]³ и 30,4 [7,7; 62]⁴ больных соответственно.

Через 48 недель от начала лечения концентрация IgM РФ в группе больных, получающих ГИБП, была выше: 58,4 [9,5; 123]⁵, чем в группе больных, получающих БПВП: 14,3 [9,5; 36,8]⁶ соответственно.

По данным ROC-анализа было установлено, что необходимость назначения ГИБП ассоциировалась с исходным уровнем ММП-3 выше 43,8 нг/мл, СРБ выше 28,3 мг/л.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что на фоне терапии раннего РА, через 12 и 24 недели концентрация ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-9, IP-10 была достоверно ниже у тех пациентов с РА, у которых через 6 лет имела место ремиссия (или низкая активность), чем у пациентов, у которых сохранялась высокая/умеренная активность заболевания. Клиническое, и патогенетическое значения этих цитокинов при РА обобщено в серии обзоров [121, 203–212]. Поэтому основное внимание будет уделено анализу материалов, касающихся их прогностического значения в контексте полученных нами данных.

Особый интерес вызывает ИЛ-6, которому придают фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА [210, 211]. По данным R. H. Straub и соавт. [213], снижение концентрации ИЛ-6 в впервые 12 месяцев терапии БПВП ассоциируется с клинической эффективностью терапии в отношении уменьшения ЧПС, индекса Ланзбури (это суставной индекс которые учитывает в большей степени поражение крупных суставов при РА) и утренней скованности через 36 месяцев терапии. Низкая концентрация ИЛ-6 через 12 и 24 недели является предиктором ремиссии через год

¹ p < 0,05 между группами.

² p < 0,05 между группами.

³ p < 0,05 между группами.

⁴ p < 0,05 между группами.

⁵ p < 0,05 между группами.

⁶ p < 0,05 между группами.

терапии [214]. По данным М. Aizu и соавт. [215] на фоне лечения моноклональными антителами (мАТ) к ИЛ-6 рецепторам ТЦЗ, снижение концентрации ИЛ-6 (< 30 пг/мл) через 12 месяцев ассоциировалось с более высокой частотой ремиссии через 52 недели, чем у пациентов с концентрацией ИЛ-6 > 30 пг/мл. R. Shi и соавт. [216] выявили связь между высоким базальным уровнем ИЛ-6 и эффективностью терапии ингибитором ФНО α ЭТЦ. У пациентов с РА установлена корреляция между увеличением концентрации ИЛ-6, активностью, тяжестью РА и прогрессированием деструкции суставов [217, 218]. При этом эффективность мАТ к ИЛ-6P сарилумаба у пациентов с высоким базальным уровнем ИЛ-6 была выше, чем эффективность мАТ к ФНО α АДА и МТ [217]. Низкая базальная концентрация ИЛ-6 (< 15 пг/мл) ассоциируется с клинической эффективностью анти-В-клеточной терапии РТМ [219]. Эффективность комбинированной терапии МТ и мАТ к ФНО α (ИНФ) ниже у пациентов с высокой концентрацией ИЛ-6 ($> 5,45$ пг/мл) [218] и ИЛ-6 ($> 5,16$ пг/мл) [220]. Увеличение базального уровня ИЛ-6 ассоциируется с рентгенологическим прогрессированием РА, независимо от серопозитивности по РФ и АЦЦП [221]. Концентрация ИЛ-6 более тесно коррелирует с ЧПС и выраженностью синовита по данным УЗИ суставов, чем СРБ [219] и ФНО α [222]. У пациентов с ранним РА высокий базальный уровень ИЛ-6 ($> 7,6$ пг/мл) ассоциируется с развитием костных эрозий по данным МРТ [223].

Среди больных, достигших ремиссии и низкой активности заболевания по SDAI через 6 лет, отмечались более низкие уровни: ИЛ-1b, ИЛ-1 Ра, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-17, МIP 1 α , ФНО- α через 12 недель от начала терапии.

Хотя патогенетическое значение Th17 типа иммунного ответа при РА теоретически хорошо обосновано [210, 224], данные клинического и прогностического значения определения ИЛ-17, относительно немногочисленны и противоречивы [208]. Высокий базальный уровень ИЛ-17А коррелирует с эффективностью ингибитора ФНО α ЭТЦ [225] и снижается на фоне лечения [226]. Однако по данным других авторов связи между базальным уровнем и динамикой ИЛ-17 на фоне терапии не отмечено [227, 228]. Согласно данным S. Alzabin и соавт. [229] отмечалось

увеличение концентрации ИЛ-17 на фоне лечения ингибиторами ФНО α у «не ответчиков». У пациентов с недостаточным эффектом БПВП эффективность терапии ТЦЗ (достижением ремиссии через 12 недель) ассоциируется с низким базальным уровнем ИЛ-17 [230]. При интерпретации этих данных следует иметь в виду, что «ИЛ-17 может играть различную роль в зависимости от стадии заболевания (ранняя или поздняя), существования реципрокных «обратных связей» между эффектами ИЛ-17 и других «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь ФНО α , и выраженный синергизм в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с ФНО α » [231, 232].

Также интересны «данные, касающиеся IP-10, (CXCL10)-хемокина, синтез которого индуцируется интерферонами (ИФН) типа I и II и ФНО α и рассматривается как суррогатный биомаркер ИФН-автографа при ИВРЗ» [206, 207]. Имеются данные, что высокая базальная концентрация IP-10 ассоциируется с эффективностью терапии ингибиторами ФНО α [233], лечение которыми [233,234], а также блокаторм ко-стимуляции Т-клеток АБЦ [235], приводит к снижению его концентрации в крови. Отмечена положительная корреляция между концентрацией IP-10 и активностью РА и снижение его уровня в период ремиссии [236]. При этом «уровень IP-10 в большей степени отражал динамику активности заболевания, чем СРБ и СОЭ» [236]. Наконец, увеличение концентрации IP-10 ассоциируется с развитием ИЗЛ при РА [237].

Данные, касающиеся клинического значения ИЛ-9 при РА, практически отсутствуют. По данным А. Т. Dantas и соавт. [238], при РА выявлено увеличение концентрации ИЛ-9 в сыворотке крови, но связи между его уровнем, длительностью заболевания, активностью (индекс DAS28), значением HAQ, позитивностью по РФ и наличием эрозий в суставах не прослеживалось. Тем не менее, у пациентов РА в период ремиссии в кровяном русле отмечено увеличение уровня синтезирующих ИЛ-9 врожденных иммунных клеток типа 2, по сравнению с пациентами с персистирующей активностью РА [239]. Полагают, что ИЛ-9 тип иммунного ответа играет важную роль в разрешении воспаления при РА.

Таким образом, совокупность исследований позволяет сделать выводы о том, что применение строго контролируемой терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели» в первый год заболевания имеет хорошие отдаленные результаты для пациентов с ранним РА. Для более объективной оценки активности заболевания необходимо учитывать не только клинические индексы активности (DAS28(СОЭ), SDAI, CDAI) но и психологический статус и комплекс иммунологических показателей.

Анализ широкого спектра динамики лабораторных биомаркеров (острофазовые показатели, аутоантитела и показатели цитокинового профиля) позволяет выявить прогностически значимые параметры для достижения цели лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Применение строго контролируемой терапии в соответствии с принципами стратегии «Лечение до достижения цели» в дебюте РА позволяет достичь ремиссии у 44,08%, низкой активности у 34,4% через 1 год. Через 6 лет ремиссия заболевания сохранялась у 7,7%, низкая активность у 21,1%, умеренная активность у 60,1%, высокая активность – 11,1% пациентов. У 7 % больных удалось отменить терапию при достижении ремиссии, продолжали БПВП – 36 % больных, у 7,5% больных был опыт применения 3 и более ГИБП. Терапия сопровождалась улучшением функционального состояния (снижение индекса HAQ к 24-й и 48-й неделям, соответственно 0,25 [0,125; 1] и 0[0; 0,3]). В группе пациентов с ремиссией/низкой активностью к 6 годам значения индекса HAQ соответствовали популяционным значениям.

2. При оценке активности РА необходимо учитывать психологический статус больного. В группе пациентов с наличием компонента нейропатической боли (по опроснику PainDETECT), выявлены более высокие значения индексов активности заболевания (DAS28(COЭ) 4,3 [3,8; 4,9], SDAI 19 [12,5; 22,5], CDAI 19,1 [12,6; 23]), чем в группе без компонента нейропатической боли (DAS28(COЭ) 3,9 [3,1; 4,4], SDAI 11 [7,5; 17], CDAI 11,6 [8; 17,3]) ($p < 0,05$ между группами). Достоверных отличий в уровне острофазовых показателей в этих группах не отмечено.

3. Стратегия «Лечение до достижения цели» сопровождается снижением концентрации СРБ и СОЭ через 12, 24 и 48 недели ($p < 0,05$). К 6 годам концентрация СРБ и СОЭ как в группе ремиссии / низкой активности, так и в группе умеренной/высокой активности сохранялось в пределах нормы. Наблюдалось достоверное снижение ММП-3 через 12 и 24 недели в группе в целом и в группе ремиссии/низкой активности, в группе умеренной/высокой активности наблюдалось снижение к 24-й неделе.

4. На фоне терапии отмечалось достоверное снижение концентрации IgM РФ по группе в целом и у пациентов, «ответивших» на терапию через 24 и 48 недель. В группе больных, «не ответивших» на терапию, концентрация IgM РФ снижалась

через 48 недель от начала лечения ($p < 0,05$). У 18,7% больных позитивных по IgM РФ к 48 неделе наблюдалась отрицательная сероконверсия. В группе «ответивших» и «не ответивших» на терапию по критериям EULAR концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии.

5. На фоне терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели» в первый год у пациентов с РА наблюдалось снижение Th2 цитокинов (ИЛ-5), Th17 цитокинов (ИЛ-17), провоспалительных (ИЛ-1b, ФНО- α), противовоспалительных (ИЛ-13), факторов роста (FGF basic, IP-10, MIP 1 α) через 12 недель, уровней ИЛ-4, ИЛ-9, ИФН γ , IP-10 и повышение концентрации ИЛ-10 через 24 недели ($p < 0,05$). Среди больных, достигших ремиссии и низкой активности заболевания по SDAI через 6 лет, отмечались более низкие значения ИЛ-1b, ИЛ-1 Ra, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-17, MIP 1 α , ФНО- α и более высокий уровень ИЛ-13 на 12 неделе терапии ($p < 0,05$); на 24-й неделе более низкий уровень ИЛ-9 по сравнению с группой пациентов с умеренной и высокой воспалительной активностью ($p < 0,05$).

6. Вероятность достижения ремиссии / низкой активности заболевания через 6 лет ассоциировалась с исходно более высокой воспалительной активностью РА (ЧБС > 10 , ЧПС > 10 , DAS28 (СОЭ) $> 3,1$, SDAI > 11 , CDAI > 10 , ММП-3 > 20 нг/мл). Потребность в назначении ГИБП отмечалась среди пациентов с исходным уровнем CDAI выше 28,4 (ППК = 0,7; 95%-й ДИ 0,6–0,8) и SDAI выше 28,5 (ППК = 0,7; 95%-й ДИ 0,6–0,8), ММП-3 выше 43,8 нг/мл (ППК = 0,7; 95%-й ДИ 0,5–0,8), СРБ выше 28,3 мг/л (ППК = 0,63; 95%-й ДИ 0,5–0,7).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение стратегии «Лечение до достижения цели» в первый год терапии раннего РА имеет хорошие отдаленные результаты в плане сохранения ремиссии и низкой активности заболевания и нормальных уровней острофазовых показателей.

2. Для более адекватной оценки активности РА необходимо учитывать психологический статус и наличие компонента нейропатической боли с помощью опросников (SF-36, EQ-5D, HADS, PAIN DETECT, WHO, PHQ-9).

3. Пациенты с исходным ЧПС, ЧБС больше 10, умеренной и высокой активностью ($DAS28(COЭ) > 3,1$; $SDAI > 11$; $CDAI > 10$), концентрацией ММП-3 > 20 нг/мл чаще достигают ремиссии/низкой активности заболевания через 6 лет от начала лечения.

4. Мониторирование уровней ИЛ-1b, ИЛ-1 Ра, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-17, МIP 1 α , ФНО- α , ИЛ-9 через 12 и 24 недели лечения позволяет прогнозировать развитие ремиссии/низкой активности заболевания.

5. Пациенты, имеющие CDAI выше 28,4 и SDAI выше 28,5, ММП-3 выше 43,8 нг/мл, СРБ выше 28,3 мг/л чаще нуждаются в назначении ГИБП в ближайшие 6 лет болезни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБЦ – абатацепт

АДА – адалимумаб

АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллированному виментину

АПК – антиген-презентирующие клетки

АПК – антиген-презентирующие клетки

АЦБ - антитела к цитруллированным белкам

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллированному пептиду

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГИБП – генно- инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ГЛМ – голимумаб

ДК – дендритная клетка

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

ИНФ – инфликсимаб

ИФН γ – интерферон γ

ИР – интерквартильный размах

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХЛ – электрохемилюминисцентным

КЖ – качество жизни

ЛЕФ – лефлуномид

МЕ – международная единица

ММП – матриксные металлопротеиназы

МРТ – магнитно–резонансная томография

МТ – метотрексат

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НР – нежелательная реакция

ОСЗВ – общая оценка состояния здоровья врачом

ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациентом

ОШ – отношение шансов

ПсА – псориатический артрит

РА – ревматоидный артрит

РПКИ – рандомизированные плацебо контролируемые исследования

РТМ – ритуксимаб

РФ – ревматоидный фактор

СИ – серьезные инфекции

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СпА – спондилоартрит

СРБ – С-реактивный белок

СУЛЬФ – сульфасалазин

ТЦЗ – тоцилизумаб

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – функциональный класс

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ЦЗП – цертолизумаб пэгол

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

ЭТЦ – этанерцепт

ACR– American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

BP– Bodily Pain (Шкала боли)

BSRBR-RA– British Society for Rheumatology Biologics Register for RA (Британский регистр больных РА)

CD – Claster Determinant (клеточные дифференцировочные антигены)

CDAI – Clinical Disease Activity Index (клинический индекс активности РА)

DAS 28 – Disease Activity Score 28 (комбинированный индекс активности РА, рекомендованный EULAR)

EGF – epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)

EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)

FGF – fibroblast growth factors (фактор роста фибробластов)

G-CCF – Granulocyte-colony stimulating factor (гранулоцитарный колониестимулирующий факторы)

GH – General Health (Общее состояние здоровья)

GM-CSF – Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (гранулоцитарно- макрофагальный колониестимулирующий факторы)

HADS – Hospital Anxiety and Depression scale (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии)

HAQ – Health Assessment Questionnaire (индекс качества жизни)

ICH GCP – International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека)

Ig – Immunoglobulin (иммуноглобулин, сокращение используется для обозначения классов иммуноглобулинов)

IKK – IKappa B киназы

IP-10 – Interferon γ -inducible protein 10 (интерферон – γ -индуцибельный белок)

JAK – Janus family tyrosine kinase (Janus тирозин киназа)

MCP-1 – monocyte chemotactic protein (моноцитарный хемотаксический белок)

MH – Mental Health (Психологическое здоровье)

MIF – macrophage migration inhibitory factor (фактор ингибирования миграции макрофагов)

MIP – macrophage inflammatory protein (макрофагальный белок воспаления)

NF- κ B – nuclear factor κ B (ядерный фактор каппа B)

NO – индуцибельная синтаза оксида азота

PDGF – platelet-derived growth factor (тромбоцитарный фактор роста)

PF – Physical Functioning (Физическое функционирование)

RANKL – receptor activator of nuclear factor каппа B (рецепторный активатор ядерного фактора каппа B)

RANTES – regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (хемокин, выделяемый T- клетками при активации)

RAPID – Routine Assessment of Patient Index Data (многомерный опросник оценки здоровья)

RE – Role Emotional (Ролевое эмоциональное функционирование)

RP – Role Physical (Ролевое физическое функционирование)

SDAI – Simplified Disease Activity Index (упрощенный индекс активности РА)

SF – Social Functioning (Шкала социального функционирования SF)

SF-36 – Short Form Medical Outcomes Study (опросник качества жизни)

Smad – Similar to Mothers Against Decarparentaplegic семейство структурно сходных белков

STAT – signal transducers and activators of transcription (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции)

TGF – Transforming growth factor (Трансформирующий фактор роста)

T2T – Treat to target (лечение до достижения цели)

VEGF – vascular endothelial growth factor (васкулоэндотелиальный фактор роста)

VT – Vitality (Шкала жизнеспособности)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006.
2. Ревматология: Национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
3. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е. Л. Насонов // Тер. Арх. – 2004. – № 5. – С. 5–7.
4. Насонов, Е. Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? / Е. Л. Насонов // РМЖ 2002. – № 10 (22). – С. 1009–1014.
5. Nikiphorou, E. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications / E. Nikiphorou, M. H. Buch, K. L. Hyrich. – DOI 10.1038/nrrheum.2017.81 // Nat. Rev. Rheumatol. – 2017 Aug. – № 8 (13). – P. 503–510.
6. Watson, K. The British Society for Rheumatology biologics register / K. Watson, D. Symmons, I. Griffiths, A. Silman. – DOI 10.1136/ard.2005.042499 // Ann. Rheum. Dis. – 2005 Nov. – № 64 suppl. 4. – P. iv42–iv43.
7. Hyrich, K. L. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / K. L. Hyrich, D. P. M. Symmons, K. D. Watson, A. J. Silman. – DOI 10.1002/art.21830 // Arthritis Rheum. – 2006. – № 54. – P. 1786–1794.
8. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, А. М. Сатыбалдыев [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2015-472-484 // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 5 (53). – С. 472–484.
9. Smolen, J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J. S. Smolen, R. Landewe, J. Bijlsma [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2019-216655 // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – № 6 (76). – P. 960–977.
10. Smolen, J. S. Treat-to-target: rationale and strategies / J. S. Smolen. – DOI 10.1136/annrheumdis-2015-207524 // Clin. Exp. Rheumatol. – 2012 Jul.-Aug. – № 30 (4 suppl. 73). – P. S2–6.
11. Насонов, Е. Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Е. Л. Насонов, редактор. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 456 с.
12. Jurgens, M. S. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission / M. S. Jurgens, P. M. J. Welsing, J. W. G. Jacobs // Clin. Exp. Rheumatol. – 2012. Jul.-Aug. – № 30 (4 suppl. 73). – P. S56–63.
13. Hamann, P. D. H. Early response to anti-TNF predicts long-term outcomes including sustained remission: an analysis of the BSRBR-RA / P. D. H. Hamann [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kez518 // Rheumatology (Oxford). – 2020 Jul 1. – № 7 (59). – P. 1709–1714.
14. Broek, M. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis / M. Broek, W. F. Lems, C. F. Allaart // Clin. Exp. Rheumatol. – 2012 Jul.-Aug. – № 30 (4 suppl. 73). – P. S35–38.
15. Allaart, C. F. FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study / C. F. Allaart, Y. P. M. Goekoop-Ruiterman, J. K. de Vries-Bouwstra [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006 Nov-Dec. – № 24 (6 suppl. 43). – P. S-77–82.
16. Klarenbeek, N. B. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study / N. B. Klarenbeek, M. Güler-Yüksel, S. M. Koopij [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2010.141234 // Ann. Rheum. Dis. – 2011 Jun. – № 6 (70). – P. 1039–1046.
17. Насонов, Е. Л. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии / Е. Л. Насонов, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков. – DOI

- 15690/vramn.v70i2.1310 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 2 (70). – С. 169–182.
18. Каратеев, Д. Е. Ревматоидный артрит / Д. Е. Каратеев, Р. М. Балабанова // Насонов, Е. Л. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290–331.
 19. Choy, E. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis / E. Choy, G. Panayi // *The New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 344, No 12. – P. 907–916.
 20. McGonagle, D. A proposed classification of the immunological diseases / D. McGonagle, M. F. McDermott // *PLoS Med*. – 2006. – № 3. – P. 1242–1248.
 21. Fiocco, U. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: the role of (CTLA4-Ig) abatacept / U. Fiocco, P. Sfriso, F. Oliviero [et al.] // *Autoimmun. Rev*. – 2008. – № 8. – P. 76–82.
 22. Cope, A. P. T cells in rheumatoid arthritis / A. P. Cope // *Arthr. Res. Ther*. – 2008. – № 10 (suppl. 1). – P. S1.
 23. Ревматология: Национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008.
 24. Weyand, C. M. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis / C. M. Weyand, J. Goronzy // *Ann. NY Acad. Sci*. – 2003. – № 987. – P. 140–149.
 25. Duke, O. An immunohistological analysis of lymphocyte subpopulations and their microenvironment in the synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis using monoclonal antibodies / O. Duke, G. S. Panayi, G. Janossy, L. W. Poulter // *Clin. Exp. Immunol*. – 1982. – № 49. – P. 22–30.
 26. Takemura, S. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis / S. Takemura, A. Braun, C. Crowson [et al.] // *J. Immunol*. – 2001. – № 167. – P. 1072–1080.
 27. Weyand, C. M. Ectopic lymphoid organogenesis: a fast track for autoimmunity / C. M. Weyand, P. J. Kurtin, J. J. Goronzy // *Am. J. Pathol*. – 2001. – № 159. – P. 787–793.
 28. Firestein, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis / G. S. Firestein // *Nature*. – 2003. – № 423. – P. 356–361.
 29. Choy, E. H. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis / E. H. Choy // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 2009. – № 27. – P. 510–518.
 30. Cope, A. P. The central role of T cells in rheumatoid arthritis / A. P. Cope, H. Schulze-Koops, M. Aringer // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 2007. – № 25 (5 suppl. 46). – P. S4–S11.
 31. Steward-Tharp, S. M. New insights into T cell biology and T cell-directed therapy for autoimmunity, inflammation, and immunosuppression / S. M. Steward-Tharp, Y. J. Song, R. M. Siegel, J. J. O'Shea // *Ann. NY Acad. Sci*. – 2010. – № 1183. – P. 123–148.
 32. Dörner, T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells / T. Dörner // *J. Rheumatol*. – 2006. – № 33 (suppl. 77). – P. 3–11.
 33. Dörner, T. B cells in autoimmunity / T. Dörner, A. M. Jacobi, P. E. Lipsky // *Arthr. Res. Ther*. – 2009. – № 11. – P. 247.
 34. Nimmerjahn, F. Fc gamma receptors as regulators of immune responses / F. Nimmerjahn, J. V. Ravetch // *Nat. Rev. Immunol*. – 2008. – № 8. – P. 34–47.
 35. McInnes, I. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. McInnes, G. Schett // *Nat. Rev. Immunol*. – 2007. – № 7. – P. 429–442.
 36. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. академика РАМН Е. Л. Насонова. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2013. – 552 с.
 37. Firestein, G. Rheumatoid Arthritis / G. Firestein, G. Panayiand, F. Wollheim. – Oxford : Oxford University Press, 2006.
 38. Brennan, F. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis / F. Brennan, I. McInnes // *J. Clin. Invest*. – 2008. – № 11 (118). – P. 3537–3545.
 39. Fabre, S. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis / S. Fabre, C. Guisset, L. Tatem [et al.] // *Clin. Exp. Immunol* 2009. – № 3 (155). – P. 395–402.
 40. Blom, M. Altered Circulating Cytokine Pattern after Administration of Rituximab is Correlated with Response to Therapy in Rheumatoid Arthritis / M. Blom, M. Wenink, R. Huijbens [et al.] // *Arthr. Rheum*. – 2008. – № 19 (58). – P. 450.

41. Raza, K. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin / K. Raza, F. Falciani, S. J. Curnow [et al.] // *Arthr. Res. Ther.* – 2005. – № 7. – P. R784–R795.
42. Hueber, W. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines / W. Hueber, B. H. To-mooka, X. Zhao [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – № 66. – P. 712–719.
43. Syversen, S. W. A high serum level of eotaxin (CCL 11) is associated with less radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients / S. W. Syversen, G. L. Goll, E. A. Haavardsholm [et al.] // *Arthr. Res. Ther.* – 2008. – № 10. – P. R28.
44. Jager, W. Blood and synovial fluid cytokines signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis a cross-sectional study / W. Jager, E. P. A. H. Hoppireijs, N. M. Wulffraat [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – № 66. – P. 589–598.
45. Dinarello, C. A. Historical insights into cytokines / C. A. Dinarello. – DOI 10.1002/eji.200737772 // *European journal of immunology.* – 2007. – Vol. 37, suppl. 1. – P. S34–45.
46. Новиков, А. А. Мультиплексный анализ цитокинового профиля сыворотки крови и синовиальной жидкости у больных ранним ревматоидным артритом / А. А. Новиков [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2010. – № 9. – С. 51.
47. McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // *The New England journal of medicine.* – 2011. – Vol. 365, No 23. – P. 2205–2219.
48. Hansel T., Barnes P. New Drugs for Asthma, Allergy and COPD / T. Hansel, P. Barnes // *Prog. Respir. Res. (Basel Karger).* – 2001. – № 31. – P. 242–246.
49. Hanada, T. Regulation of cytokine signaling and inflammation / T. Hanada, A. Yoshimura. – DOI 10.1016/s13596101(02)00026-6 // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2002 Aug-Oct. – № 13 (4–5). – P. 413–421.
50. Zandi, E. Direct phosphorylation of I kappaB by IKK α and IKK β : discrimination between free and NF- κ B-bound substrate / E. Zandi, Y. Chen, M. Karin // *Science.* – 1998. – № 281. – P. 1360–1363.
51. Chen, Z. Signal-induced site-specific phosphorylation targets I kappaB alpha to the ubiquitin-proteasome pathway / Z. Chen, J. Hagler, V. J. Palombella [et al.] // *Genes Dev.* – 1995. – № 9. – P. 1586–1597.
52. Ihle, J. N. STATs: signal transducers and activators of transcription / J. N. Ihle // *Cell.* – 1996. – № 84. – P. 331–334.
53. Darnell, Jr. J. E. STATs and gene regulation / J. E. Darnell Jr. // *Science.* – 1997. – № 277. – P. 1630–1635.
54. Massague, J. Transcriptional control by the TGF β /Smad signaling system / J. Massague, D. Wotton // *EMBO J.* – 2000. – № 19. – P. 1745–1754.
55. Kontzias, A. Kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated disease / A. Kontzias, A. Laurence, M. Gadiba, J. J. O’Shea // *F1000 Medicine Reports.* – 2012. – № 4. – P. 5.
56. Seavey, M. M. The many faces of Janus kinase / M. M. Seavey, P. Dobrzanski // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – № 83. – P. 1136–1145.
57. Pesu, M. Therapeutic targeting of Janus kinase / M. Pesu, A. Laurence, N. Kishore [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2008. – № 223. – P. 132–142.
58. Ghoreschi, K. Janus kinases in immune signaling / K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O’Shea // *Immunol. Rev.* – 2009. – № 228. – P. 273–287.
59. D’Aura Swanson, C. Tyrosine kinases as target for the treatment of rheumatoid arthritis / C. D’Aura Swanson, R. T. Paniagua, T. M. Lindstrom, W. H. Robinson // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009. – № 5. – P. 317–324.
60. Cohen, S. Kinase inhibitors: a new approach to rheumatoid arthritis / S. Cohen, R. Fleischmann // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – № 22. – P. 330–336.
61. Riese, R. J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes / R. J. Riese, S. Krishnaswami, J. Kremer // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2010. – № 24. – P. 513–526.

62. Okamoto, H. Tyrosine kinased in rheumatoid arthritis / H. Okamoto, A. Kobayashi // *J. Inflamm.* – 2011. – № 8. – P. 2.
63. Cohen, S. Small molecular therapies for rheumatoid arthritis: where do we stand? / S. Cohen // *Expert Opin. Invest. Drugs.* – 2012. – № 21. – P. 23–31.
64. Alicea-Velazquez, N. L. The use of structural biology in janus kinase targeted drug discovery / N. L. Alicea-Velazquez, T. J. Boggon // *Curr. Drug. Targets.* – 2011. – № 12. – P. 546–555.
65. Aletaha, D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative ; D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 1580–1588.
66. Каратеев, Д. Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике / Д. Е. Каратеев, Ю. А. Олюнин, Е. Л. Лучихина [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2011-861 // *Научно-практическая ревматология.* – 2011. – № 1 (49). – P. 10–15.
67. Suurmond, J. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity / J. Suurmond, B. Diamond // *J. Clin. Invest.* – 2015. – № 125. – P. 2194–2202.
68. Saferding, V. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases / V. Saferding, S. Blüml // *J. Autoimmun.* – 2020. – № 110. – P. 102382.
69. Pouw, J. N. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD) / J. N. Pouw, E. F. A. Leijten, J. M. van Laar, M. Boes. – DOI 10.1111/cei.13542 // *Clin. Exp. Immunol.* – 2021 Feb. – № 2 (203). – P. 160–173.
70. Smolen, J. S. Autoantibodies in rheumatoid arthritis / J. S. Smolen // *van Venrooij W. J. Manual of biological markers of disease / W. J. van Venrooij, R. N. Maini (Eds.). – Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1996.*
71. van Boekel, M. A. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value / M. A. van Boekel, E. R. Vossenaar, F. H. van den Hoogen, W. J. van Venrooij // *Arthr. Res.* 2002. – № 4. – P. 87–93.
72. Насонов, Е. Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов, Е. Н. Александрова. – М. : БиоХимМак, 2012.
73. Majka, D. S. Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis / D. S. Majka, K. D. Deane, L. A. Parrish // *Ann. Rheumatic Dis.* – 2008. – № 67. – P. 801.
74. Meyer, O. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage / O. Meyer, C. Labarre, M. Dougados [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – № 2 (62). – P. 120–126.
75. Meyer, O. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis / O. Meyer, P. Nicaise-Roland, M. D. Santos [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* 2006. – № 2 (8). – P. R40.
76. Mierau, R. Diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis, with special emphasis on laboratory analysis / R. Mierau, E. Genth // *Clin. Chem. Lab.* – 2006. – № 44. – P. 138–143.
77. Gomez, A. M. Anti-Citrullinated Protein Antibodies With Multiple Specificities Ameliorate Collagen Antibody-Induced Arthritis in a Time-Dependent Manner / A. M. Gomez [et al.]. – DOI 10.1002/art.42679 // *Arthritis Rheumatol.* – 2023 Aug 23.
78. Ribbens, C. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment / C. Ribbens, M. Martin y Porras, Franchimont [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – № 61. – P. 161–166.
79. Kobayashi, A. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis / A. Kobayashi, S. Naito, H. Enomoto [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2007. – № 131. – P. 563–570.
80. Posthumus, M. D. Serum matrix metalloproteinase 3 levels during treatment with sulfasalazine or combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with early rheumatoid arthritis / M. D. Posthumus, P. C. Limburg, J. Westra [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2002. – № 29. – P. 883–889.

81. Young-Min, S. Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers / S. Young-Min, T. Cawston, N. Marshall [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 56. – P. 3236–3247.
82. Mamehara, A. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs / A. Mamehara, T. Sugimoto, D. Sugiyama [et al.] // *Kobe J. Med. Sci.* – 2010 Sep 30. – № 3 (56). – P. E98–107.
83. Gubner, R. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effects of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis / R. Gubner, S. August, V. Ginsburg // *American Journal of Medicine.* – 1951. – № 2 (221). – P. 176–182.
84. Willkens, R. F. Low dose pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis / R. F. Willkens, M. A. Watson, C. S. Paxson // *Journal of Rheumatology.* – 1980. – № 7. – P. 501–505.
85. Pincus, T. Underestimation of the efficacy, effectiveness, tolerability, and safety of weekly low-dose methotrexate in information presented to physicians and patients / T. Pincus, V. Furer, T. Sokka // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – № 28 (suppl. 61). – P. S68–S79.
86. Kuriya, B. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a metaanalysis of clinical and radiographic remission / B. Kuriya, E. V. Arkema, V. P. Bykerk, E. C. Keystone // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 1298–1304.
87. Gaujoux-Viala, C. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala, J. S. Smolen, R. Landewe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 1004–1009.
88. Katchamart, W. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / W. Katchamart, J. Trudeau, V. Phumethum, C. Bombardier. – DOI 10.1136/ard.2008.099861. – PMID: 19054823. – PMCID: PMC2689526 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 Jul. – № 7 (68). – P. 1105–1112.
89. Nam, J. L. Evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA / J. L. Nam, K. L. Winthrop, R. F. van Vollenhoven [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 976–986.
90. Weinblatt, M. E. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study / M. E. Weinblatt, H. Kaplan, B. F. Germain [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 1994. – № 37. – P. 1492–1498.
91. Kremer, J. M. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: Follow-up after a mean of 13.3 years / J. M. Kremer // *Arthr. Rheum.* – 1997. – № 40. – P. 984–985.
92. McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // *New Engl. J. Med.* – 2012. – № 365. – P. 2205–2219.
93. Feldman, M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics / M. Feldman, R. N. Maini // *Immunol. Rev.* – 2008. – № 223. – P. 7–19.
94. Smolen, J. S. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insight from old clinical data? / J. S. Smolen, D. Aletaha, K. Redlich // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – № 8. – P. 235–243.
95. Smolen, J. S. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J. S. Smolen, D. Aletaha, J. W. Bijlsma [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 631–637.
96. Dougados, M. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees / M. Dougados, N. Betteridge, G. R. Burmester [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – № 63. – P. 1172–1176.

97. Schoels, M. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search / M. Schoels, R. Knevel, D. Aletaha [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 638–643.
98. Каратеев, Д. Е. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина // *Рус. мед. журн.* – 2012. – № 30. – P. 1504–1509.
99. Smolen, J. S. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis / J. S. Smolen, D. Aletaha, M. Koeller [et al.] // *Lancet.* – 2007. – № 370. – P. 1861–1874.
100. Насонов, Е. Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2013. – 549 с.
101. Siebert, S. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases / S. Siebert, A. Tsoukas, J. Robertson, I. McInnes. – DOI 10.1124/pr.114.009639 // *Pharmacol. Rev.* – 2015. – № 2 (67). – P. 280–309.
102. Feldman, M. Can we get closer to a cure for rheumatoid arthritis? / M. Feldman, R. N. Maini. – DOI 10.1002/art.39269 // *Arthritis Rheum.* – 2015. – № 9 (67). – P. 2283–2291.
103. Smolen, J. S. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J. S. Smolen, D. Aletaha, J. W. J. Bijl [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2009.123919 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69. – P. 631–637.
104. Smolen, J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J. S. Smolen, R. Landewe, F. C. Breedveld [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-20457 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – № 73. – P. 492–5093.
105. Smolen, J. S. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J. S. Smolen, F. C. Breedveld, G. R. Burmester [et al.]. – DOI 10.1036/annrheumdis-2015-32075242014 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015 May 12.
106. Насонов, Е. Л. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1) / Е. Л. Насонов, В. И. Мазуров, Д. Е. Каратеев [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2014-477-494 // *Научно-практическая ревматология.* – 2014. – № 5 (52). – С. 477–494.
107. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges / J. S. Smolen, D. Aletaha. – DOI 10.1038/nrrheum.2015.8 // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015 May. – № 5 (11). – P. 276–289.
108. Gliklich, R. E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. AHRQ Publication No. 07EHC001-1 / R. E. Gliklich, N. A. Dreyer, editors. – Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
109. Dreyer, N. A. Registers for robust evidence / N. A. Dreyer, S. Garner. – DOI 10.1001/jama.2009.1092 // *JAMA.* – 2009. – № 302. – P. 790–791.
110. Сатыбалдыев, А. М. Международный опыт регистров больных ревматоидным артритом. Зарубежные регистры / А. М. Сатыбалдыев, Д. Е. Каратеев. – DOI 10.14412/1996-7012-2014-1-83-84 // *Современная ревматология.* – 2014. – № 1 (8). – С. 83–84.
111. Dominique, A. Safety outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept: results from a multinational surveillance study across seven European registries / A. Dominique, M. L. Hetland, A. Finckh [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-023-03067-x. – PMID: 37308978. – PMCID: PMC10259009 // *Arthritis Res. Ther.* – 2023 Jun. 12. – № 1 (25). – P. 101.
112. Radner, H. Consistency and utility of data items across European rheumatoid arthritis clinical cohort and registers / H. Radner, W. Dixon, K. Hyrich, J. Askling. – DOI 10.1002/acr.22602 // *Arthritis Care. Res.* – 2015 Apr. 17.
113. Гордеев, А. В. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике / А. В. Гордеев, Е. А. Галушко, Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2014-362-365 // *Научно-практическая ревматология.* – 2014. – № 4 (52). – P. 362–365.
114. Donahue, K. E. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis / K. E. Donahue, G. Gartlehner, D. E. Jonas [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192 // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – № 148. – P. 124–134.

115. Pincus, T. Update of methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis / T. Pincus, K. A. Gibson, I. Castrejon // *Bull. Hosp. Joint Dis.* – 2013. – № 71 (suppl. 1). – P. S9–S19.
116. Насонов, Е. Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова. – DOI 10.14412/1995-4484-2014-8-26 // *Научно-практическая ревматология.* – 2014. – № 1 (52). – P. 8–26.
117. Buch, M. H. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes / M. H. Buch, S. Pavitt, M. Parmar, P. Emery. – DOI 10.1038/nrrheum.2013.5 // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013. – № 9. – P. 183–194.
118. De Wit, E. M. The landscape of comparative effectiveness research in rheumatology / E. M. De Witt, H. I. Brunner. – DOI 10.1038/nrrheum.2013.140. – 2014. – № 1. – P. 57–62.
119. Arora, A. Long-term drug survival of TNF inhibitor therapy in RA patients: a systemic review of European National Registers / A. Arora, A. Mahajan, D. Spurdin [et al.]. – DOI 10.1155/2013/764518 // *Int. J. Rheumatol.* – 2013. – № 2013. – P. 764518.
120. Choy, E. H. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA / E. H. Choy, A. F. Kavanaugh, S. A. Jones // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013 Mar. – № 3 (9). – P. 154–163.
121. Robinson, W. H. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases / W. H. Robinson, T. M. Lindstrom, R. K. Cheung, J. Sokolove. – DOI 10.1038/nrrheum.2013.14. – PMID: 23419428. – PMCID: PMC3673766 // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013 May. – № 5 (9). – P. 267–276.
122. Askling, J. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists / J. Askling, C. M. Fored, L. Brandt [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – № 66. – P. 1339–1344.
123. Galloway, J. B. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly / J. B. Galloway, K. L. Hyrich, L. K. Mercer [et al.] // *Rheumatology.* – 2011. – № 50. – P. 124–131.
124. Dixon, W. G. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / W. G. Dixon, K. Watson, M. Lunt [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2006. – № 54. – P. 2368–2376.
125. Furst, D. E. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2009 / D. E. Furst, E. C. Keystone, R. Fleischmann [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69 (suppl. 1). – P. 2–9.
126. Balkwill, F. TNF- α in promotion and progression of cancer / F. Balkwill // *Cancer. Metastasis Rev.* – 2006. – № 25. – P. 409–416.
127. Dorner, T. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases / T. Dorner, V. Strand, G. Castaneda-Hernandez [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – № 72. – P. 322–328.
128. Furst, D. E. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease 2011 / D. E. Furst, E. C. Keystone, J. Braun [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – № 71 (suppl. II). – P. i2–i45.
129. Насонов, Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале XXI века: российский и международный опыт / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Г. В. Лукина // *Терапевтический архив.* – 2013. – № 8 (85). – С. 20–28.
130. Насонов, Е. Л. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев. – DOI 10.14412/1995-4484-2013-645 // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – № 2 (51). – С. 163–169.
131. Van Vollenhoven, R. F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009 / R. F. Van Vollenhoven // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009. – № 5. – P. 531–541.
132. Sheehy, C. Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem / C. Sheehy, E. Murphy, M. Barry // *Rheumatology.* – 2006. – № 45. – P. 1325–1327.

133. Dolhain, R. J. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis / R. J. Dolhain, P. P. Tak, B. A. Dijkmans [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/37.5.502 // *Br. J. Rheumatol.* – 1998. – № 5 (37). – P. 502–508.
134. Kraan, M. C. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers / M. C. Kraan, R. J. Reece, E. C. Barg [et al.]. – DOI 10.1002/1529-0131(200008)43:8%3C1820::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-D // *Arthritis Rheum.* – 2000. – № 8 (43). – P. 1820–1830.
135. Swaak, A. J. Cytokine production in whole blood cell cultures of patients with rheumatoid arthritis / A. J. Swaak, H. G. van den Brink, L. A. Aarden. – DOI 10.1136/ard.56.11.693 // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – № 11 (56). – P. 693–695.
136. Rudwaleit, M. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4 / M. Rudwaleit, Z. Yin, S. Siegert [et al.]. – DOI 10.1136/ard.59.4.311 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – № 4 (59). – P. 311–314.
137. Majumdar, S. Methotrexate suppresses NF-kappaB activation through inhibition of IkappaB-alpha phosphorylation and degradation / S. Majumdar, B. B. Aggarwal. – DOI 10.4049/jimmunol.167.5.2911 // *J. Immunol.* – 2001. – № 5 (167). – P. 2911–2920.
- 138.
139. Yamana, J. T-cell-related cytokines are inhibited in response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in contrast with TNF inhibitor / J. Yamana, M. Iwahashi, M. Kim [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – № 63 (suppl.). – P. 18.
140. Knudsen, L. S. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with Etanercept and Methotrexate or Etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite Methotrexate therapy / L. S. Knudsen, M. L. Hetland, J. S. Johansen [et al.] // *Biomark Insights.* – 2009. – № 4. – P. 91–95.
141. Bisschop, M. I. Chronic diseases and depression: the modifying role of psychosocial resources / M. I. Bisschop, D. M. W. Kriegsman, A. T. F. Beekman, D. J. H. Deeg // *Social S. Med.* – 2004. – № 59. – P. 721–733.
142. Вельтищев, Д. Ю. Стресс и модус предрасположения в патогенезе расстройств депрессивного спектра / Д. Ю. Вельтищев, О. Б. Ковалевская, О. Ф. Серавина. // *Псих. расстройства в общей медицине.* – 2008, – № 2, – С. 34–37.
143. Desthieux, C. Patient-Physician Discordance in Global Assessment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis / C. Desthieux, A. Hermet, B. Granger [et al.]. – DOI 10.1002/acr.22902 // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2016 Dec. – № 12 (68). – P. 1767–1773.
144. Levenson, J. L. Psychiatric issues in rheumatology / J. L. Levenson // *Prim. Psychiatry.* – 2006. – № 11 (13). – P. 23–27.
145. Абрамкин, А. А. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии / А. А. Абрамкин, Т. А. Лисицына, Д. Ю. Вельтищев [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-439-448 // *Научно-практическая ревматология.* – 2018. – № 4 (56). – P. 439–448.
146. Challa, D. N. V. The Patient Global Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: Identification of Underlying Latent Factors / D. N. V. Challa, C. S. Crowson, J. M. Davis 3rd. – DOI 10.1007/s40744-017-0063-5 // *Rheumatol. Ther.* – 2017 Jun. – № 1 (4). – P. 201–208.
147. Ryan, S. Psychological predictors of pain severity, pain interference, depression, and anxiety in rheumatoid arthritis patients with chronic pain / S. Ryan, B. McGuire. – DOI 10.1111/bjhp.12171 // *Br. J. Health. Psychol.* – 2016 May. – № 2 (21). – P. 336–350.
148. Рыбакова, В. В. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента / В. В. Рыбакова, Ю. А. Олюнин, Э. В. Лихачева, Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1996-7012-2020-2-27-3 // *Современная ревматология.* – 2020. – № 2 (14). – С. 27–34.

149. Felson, D. American college of rheumatology / European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis in clinical trials / D. Felson, J. Smolen, G. Wells [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – № 3 (63). – P. 573–586.
150. Pincus, T. Can RAPID3, an index without formal joint counts and laboratory tests, serve to guide rheumatologists in tight control of rheumatoid arthritis in usual clinical care? / T. Pincus // *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* – 2009 Mar. – № 3(63). – P. 254–266.
151. Studenic, P. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision / P. Studenic, D. Aletaha, M. de Wit [et al.]. – DOI 10.1136/ard-2022-223413. – PMID: 36280238. – PMCID: PMC9811102 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2023 Jan. – № 1 (82). – P. 74–80.
152. Spinella, A. The discrepancy between clinical and ultrasonographic remission in rheumatoid arthritis is not related to therapy or autoantibody status / A. Spinella, G. Sandri, G. Carpenito [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2011 Dec. 25.
153. Насонов, Е. Л. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом: Методическое пособие для врачей / Е. Л. Насонов, Н. В. Чичасова, Г. Р. Имаметдинова. – М., 2001. – № 4. – С. 21–28.
154. Prevoo, M. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M. Prevoo, M. van 't Hof, H. Kuper // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 44–48.
155. Rintelen, B. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine / B. Rintelen, J. Sautner, P. Haindl [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2009. – Vol.38. – P. 336–341.
156. Smolen, J. simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / J. Smolen, F. Breedveld, M. Schiff [et al.] // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 244–257.
157. Smolen, J. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / J. Smolen [et al.] // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42, No 2. – P. 244–257.
158. Felson, D. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials / D. Felson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2011. – Vol. 70, No 3. – P. 404–413.
159. Ekdahl, C. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Use of a Swedish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire / C. Ekdahl, K. Eberhardt, S. Andersson, B. Svensson // *Scand. J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 17. – P. 263–271.
160. Ware, J. E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1 / J. E. Ware, M. Kosinski. – Second edition. – Lincoln, RI : QualityMetric, 2001. – 237 p.
161. Эрдес, Ш. Ф. Вопросник SF-36 и использование его при ревматоидном артрите / Ш. Ф. Эрдес, К. Ш. Эрдес. – DOI 10.14412/1995-4484-2003-769 // *Научно-практическая ревматология.* – 2003. – № 2 (41). – С. 47–52.
162. Амирджанова, В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2008-852 // *Научно-практическая ревматология.* – 2008. – № 1 (46). – С. 36–48.
163. Backonja, M. M. Neuropathic Pain Questionnaire – Short Form / M. M. Backonja, S. J. Krause. – DOI:10.1097/00002508-200309000-00005 // *The Clinical Journal of Pain.* – 2003. – № 19. – P. 315–316.
164. Андрющенко, А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А. В. Андрющенко, М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2003. – N 5. – P. 11–17.
165. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – № 67. – P. 361–370.
166. Smolen, J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J. S. Smolen, R. Landewé, J. Bijlsma [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-210715 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – № 6 (76). – P. 960–977.

167. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 17 с. – ISBN 978-5-9704-4261-6.
168. Allaart, C. F. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study / C. F. Allaart, Y. P. M. Goekoop-Ruiterman, J. K. de Vries-Bouwstra [et al.] ; FARR study group // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006 Nov.-Dec. – № 24 (6 suppl. 43). – P. S-77–82.
169. Markusse, I. M. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome / I. M. Markusse, G. Akdemir, M. van den Broek [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – № 65 (suppl.). – P. S620.
170. Kavanaugh, A. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study / A. Kavanaugh, R. M. Fleischmann, P. Emery [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2011-201247 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013 Jan. – № 1 (72). – P. 64–71.
171. Smolen, J. S. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial / J. S. Smolen, P. Emery, R. Fleischmann [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(13)61751-1 // *Lancet.* – 2014 Jan 25. – № 383 (9914). – P. 321–332.
172. Porter, D. Intensive management of early rheumatoid arthritis: the TICORA and TEAR studies / D. Porter // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012 Jul-Aug. – № 30 (4 suppl. 73). – P. S32–S34.
173. Grigor, C. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial / C. Grigor, H. Capell, A. Stirling [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(04)16676-2 // *Lancet.* – 2004 Jul 17–23. – № 364 (9430). – P. 263–269.
174. Jacobs, J. W. The Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis programme tool used in the CAMERA-I and CAMERA-II studies / J. W. Jacobs ; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016 Sep-Oct. – № 34 (5 suppl. 101). – P. S69–S72.
175. Jacobs, J. W. The CAMERA (Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) studies / J. W. Jacobs // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012 Jul-Aug. – № 30 (4 suppl. 73). – P. S39–43.
176. Jacobs, J. W. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis? the effects on bone in the utrecht study and the CAMERA-II study / J. W. Jacobs, J. W. Bijlsma, J. M. van Laar. – DOI 10.1159/000362729 // *Neuroimmunomodulation.* – 2015. – № 22 (1–2). – P. 66–71.
177. den Uyl, D. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks / D. den Uyl, M. ter Wee, M. Boers [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2012-202818 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014 Jun. – № 6 (73). – P. 1071–1078.
178. Rasch, L. A. Initial high-dose prednisolone combination therapy using COBRA and COBRA-light in early rheumatoid arthritis / L. A. Rasch, L. H. D. van Tuyl, W. F. Lems, M. Boers. – DOI 10.1159/000362728 // *Neuroimmunomodulation.* – 2015. – № 22 (1–2). – P. 51–56.
179. Wee, M. M. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial / M. M. Wee, D. Uyl, M. Boers [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-205143 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015 Jun. – № 6 (74). – P. 1233–1240.
180. Чичасова, Н. В. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике / Н. В. Чичасова // *Лечащий врач.* – 2015. – № 7. – С. 29.
181. Wevers-de Boer, K. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study) / K. Wevers-de Boer, K. Visser, L. Heimans [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2011-200736. PMID: 22402145 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012 Sep. – № 9 (71). – P. 1472–1477.
182. Berkanovic, E. Concordant and discrepant views of patients' physical functioning / E. Berkanovic, M. L. Hurwicz, P. A. Lachenbruch // *Arthritis Care Res.* – 1995 Jun. – № 2 (8). – P. 94–101.

183. Starfield, B. The influence of patient practitioner agreement on outcome of care / B. Starfield, C. Wray, K. Hess [et al.] // *Am. J. Public. Health.* – 1981 Feb. – № 2 (71). – P. 127–131.
184. McWilliams, D. F. Discordant inflammation and pain in early and established rheumatoid arthritis: Latent Class Analysis of Early Rheumatoid Arthritis Network and British Society for Rheumatology Biologics Register data / D. F. McWilliams, E. Ferguson, A. Young [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-016-1186-8 // *Arthritis Res. Ther.* – 2016. – № 1 (18). – P. 295.
185. van Tuyl, L. H. Remission in Rheumatoid Arthritis: Working Toward Incorporation of the Patient Perspective at OMERACT 12 / L. H. van Tuyl, M. Sadlonova, B. Davis [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2015 Feb. 15.
186. Wolfe, F. Predicting depression in rheumatoid arthritis: the signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity / F. Wolfe, K. Michaud // *Arthritis Rheum.* – 2009 May 15. – № 5 (61). – P. 667–673.
187. McGeough, C. M. Diagnostic, Prognostic and Theranostic Genetic Biomarkers for Rheumatoid Arthritis / C. M. McGeough, A. J. Bjourson. – DOI 10.4172/2155-9899.S6-002 // *J. Clin. Cell. Immunol.* – 2012. – № S6. – P.002.
188. Schett, G. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions / G. Schett, P. Emery, Y. Tanaka [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209201. – PMID: 27261493 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016 Aug. – № 8 (75). – P. 1428–1437.
189. Gonzalez, A. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor / A. Gonzalez, M. Icen, H. M. Kremers [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – № 35. – P. 1009–1014.
190. Urata, Y. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study / Y. Urata, R. Uesato, D. Tanaka [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2011-200108 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – № 4 (71). – P. 534–540.
191. Visvanathan, S. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis / S. Visvanathan, J. Marini, J. Smolen [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – № 34. – P. 1465–1474.
192. Nishimoto, N. Drug free remission after cessation of Actemra monotherapy (DREAM study) / N. Nishimoto // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 69 (suppl. 3). – P. 98.
193. Kaneko, A. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI / A. Kaneko, D. Kida, K. Saito [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-011-2256-5 // *Rheumatology Int.* – 2012 Nov. – № 11 (32). – P. 3631–3637.
194. Houseman, M. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up / M. Houseman, C. Potter, N. Marshall [et al.]. – DOI 10.1186/ar3734 // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – № 14. – P. R30.
195. Shiozawa, K. Serum MMP-3 predicts a subgroup with no radiographic progression in rheumatoid arthritis patients with low-dose methotrexate (MTX) monotherapy / K. Shiozawa [et al.] // *Arthritis and rheumatology.* – 2014. – Vol. 66. – Abstract number: 2925.
196. Авдеева, А. С. Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите / А. С. Авдеева, М. В. Черкасова, Е. Л. Насонов. – DOI 10.47360/1995-4484-2022-181-187 // *Научно-практическая ревматология.* – 2022. – № 2 (60). – P. 181–187.
197. Александрова, Е. Н. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – Т. 51, № 4. – С. 368–376.
198. He, Y. A subset of antibodies targeting citrullinated proteins confers protection from rheumatoid arthritis / Y. He, C. Ge, À. Moreno-Giró [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-023-36257-x. – PMID: 36754962. – PMCID: PMC9908943 // *Nat. Commun.* – 2023 Feb 8. – № 1 (14). – P. 691.

199. Klareskog, L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis / L. Klareskog, J. Rönnelid, K. Lundberg [et al.]. – DOI 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090244. – PMID: 18173373 // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – № 26. – P. 651–675.
200. Mamehara, A. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs / A. Mamehara, T. Sugimoto, D. Sugiyama [et al.]. – PMID: 21063156 // *Kobe J. Med. Sci.* – 2010 Sep 30. – № 3 (56). – P. E98–107.
201. Hama, M. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab—preliminary data / M. Hama, T. Uehara, K. Takase [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-011-1802-5 // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1327–1333.
202. Verstappen, M. Sustained DMARD-free remission in rheumatoid arthritis - about concepts and moving towards practice / M. Verstappen, A. H. M. van der Helm-van Mil. – DOI 10.1016/j.jbspin.2022.105418. – PMID: 35636705 // *Joint Bone Spine.* – 2022 Nov. – № 6 (89). – P. 105418.
203. Burska, A. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis / A. Burska, M. Boissinot, F. Ponchel. – DOI 10.1155/2014/545493 // *Mediators Inflamm.* – 2014. – № 2014. – P. 545493.
204. Romão, V. C. Right drug, right patient, right time: Aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? / V. C. Romão, E. M. Vital, J. E. Fonseca, M. H. Buch. – DOI 10.1186/s13075-017-1445-3 // *Arthritis Res. Ther.* – 2017. – № 1 (19). – P. 239.
205. Ridgley, L. A. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? / L. A. Ridgley, A. E. Anderson, A. G. Pratt. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000470 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2018. – № 2 (30). – P. 207–214.
206. Авдеева, А. С. ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные / А. С. Авдеева. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-655-661 // *Научно-практическая ревматология.* – 2017. – № 6 (55). – P. 655–661.
207. Насонов, Е. Л. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные / Е. Л. Насонов, А. С. Авдеева. – DOI 10.14412/1995-4484-2019-452-461 // *Научно-практическая ревматология.* – 2019. – № 4 (57). – P. 452–461.
208. Насонов, Е. Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17 / Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-68-86 // *Научно-практическая ревматология.* – 2017. – № 1 (55). – P. 68–86.
209. Насонов, Е. Л. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды / Е. Л. Насонов, А. М. Лиля. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-590-599 // *Научно-практическая ревматология.* – 2017. – № 6 (55). – P. 590–599.
210. Taams, L. S. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations / L. S. Taams. – DOI 10.1084/jem.20192048 // *J. Exp. Med.* – 2020. – № 3 (217). – P. e20192048.
211. Takeuchi, T. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis / T. Takeuchi, H. Yoshida, S. Tanaka. – DOI 10.1016/j.autrev.2021.102884 // *Autoimmun. Rev.* – 2021. – № 9 (20). – P. 102884.
212. Ciccia, F. Potential involvement of IL-9 and Th9 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / F. Ciccia, G. Guggino, A. Rizzo [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kev252 // *Rheumatology (Oxford).* – 2015. – № 12 (54). – P. 2264–2272.
213. Straub, R. H. Decrease of interleukin 6 during the first 12 months is a prognostic marker for clinical outcome during 36 months treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs / R. H. Straub, U. Müller-Ladner, T. Lichtinger [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/36.12.1298 // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – № 12 (36). – P. 1298–1303.
214. Ma, M. H. Y. A multi-biomarker disease activity score can predict sustained remission in rheumatoid arthritis / M. H. Y. Ma, N. Defranoux, W. Li [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-020-02240-w // *Arthritis Res. Ther.* – 2020. – № 1 (22). – P. 158.

215. Aizu, M. Changes in serum interleukin-6 levels as possible predictor of efficacy of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis / M. Aizu, I. Mizushima, S. Nakazaki [et al.]. – DOI 10.1080/14397595.2017.1370766 // *Mod. Rheumatol.* – 2018. – № 4 (28). – P. 592–598.
216. Shi, R. Serum interleukin-6 and survivin levels predict clinical response to etanercept treatment in patients with established rheumatoid arthritis / R. Shi, M. Chen, B. Litifu. – DOI 10.1080/14397595.2017.1317384 // *Mod. Rheumatol.* – 2018. – № 1 (28). – P. 126–132.
217. Boyapati, A. Association of high serum interleukin-6 levels with severe progression of rheumatoid arthritis and increased treatment response differentiating sarilumab from adalimumab or methotrexate in a post hoc analysis / A. Boyapati, S. Schwartzman, J. Msihid [et al.]. – DOI 10.1002/art.41299 // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – № 9 (72). – P. 1456–1466.
218. Rajaei, E. Evaluating the relationship between serum level of interleukin-6 and rheumatoid arthritis severity and disease activity / E. Rajaei, K. Mowla, Q. Hayati [et al.]. – DOI 10.2174/1573397115666190206144223 // *Curr. Rheumatol. Rev.* – 2020. – № 3 (16). – P. 249–255.
219. Ferraccioli, G. Biomarkers of good EULAR response to the B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis / G. Ferraccioli, B. Tulusso, F. Bobbio-Pallavicini [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0040362 // *PLoS One.* – 2012. – № 7 (7). – P. e40362.
220. Takasugi, K. IL-6 is an independent predictive factor of drug survival after dose escalation of infliximab in patients with rheumatoid arthritis / K. Takasugi, K. Nishida, M. Natsumeda [et al.]. – DOI 10.1080/14397595.2017.1361802 // *Mod. Rheumatol.* – 2018. – № 3 (28). – P. 452–460.
221. Gottenberg, J. E. Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: Results from the ESPOIR cohort / J. E. Gottenberg, J. M. Dayer, C. Lukas [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2011-200975 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – № 7 (71). – P. 1243–1248.
222. Алексеева, О. Г. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом / О. Г. Алексеева, А. А. Новиков, М. В. Северинова [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2015-485-492 // *Научно-практическая ревматология.* – 2015. – № 5 (53). – P. 485–492.
223. Kondo, Y. Pre-treatment interleukin-6 levels strongly affect bone erosion progression and repair detected by magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients / Y. Kondo, Y. Kaneko, H. Sugiura [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kex046 // *Rheumatology (Oxford).* – 2017. – № 7 (56). – P. 1089–1094.
224. van Hamburg, J. P. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis / J. P. van Hamburg, S. W. Tas. – DOI 10.1016/j.jaut.2017.12.006 // *J. Autoimmun.* – 2018. – № 87. – P. 69–81.
225. Zhang, B. IL-1 β , IL-17A, CRP and biologics history might serve as potential markers for clinical response to etanercept in rheumatoid arthritis patients / B. Zhang, W. Jiang. – DOI 10.1007/s10787-019-00624-2 // *Inflammopharmacology.* – 2019. – № 6 (27). – P. 1123–1130.
226. Chen D. Y. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy / D. Y. Chen, Y. M. Chen, H. H. Chen [et al.]. – DOI 10.1186/ar3431 // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – № 4 (13). – P. R126.
227. McDonald, S. Can serum interleukin-17 and interleukin-10 levels predict response to biologic treatments in patients with rheumatoid arthritis? / S. McDonald, R. Reed, Baricevic- I. Jones; Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate; S. Ling, D. Plant [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kez147 // *Rheumatology (Oxford).* – 2019. – № 10 (58). – P. 1872–1873.
228. Sikorska, D. No effect of anti-TNF- α treatment on serum IL-17 in patients with rheumatoid arthritis / D. Sikorska, R. Rutkowski, J. Łuczak [et al.]. – DOI 10.5114/cej.2018.80045 // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2018. – № 3 (43). – P. 270–275.
229. Alzabin, S. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway / S. Alzabin, S. M. Abraham, T. E. Taher [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2011-201024 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – № 10 (71). – P. 1741–1748.

230. Lee, S. J. Low baseline interleukin-17A levels are associated with better treatment response at 12 weeks to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis patients / S. J. Lee, W. Park, S. H. Park [et al.]. – DOI 10.1155/2015/487230 // *J. Immunol. Res.* – 2015. – № 2015. – P. 487230.

231. Lubberts, E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis / E. Lubberts. – DOI 10.1038/nrrheum.2015.128 // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – № 10 (11). – P. 562.

232. Coutant, F. Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages / F. Coutant, P. Miossec. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000664 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2020. – № 1 (32). – P. 57–63.

233. Han, B. K. Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: A pilot, prospective study / B. K. Han, I. Kuzin, J. P. Gaughan [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-016-0995-0 // *Arthritis Res. Ther.* – 2016. – № 18. – P. 93.

234. Eriksson, C. Changes in chemokines and their receptors in blood during treatment with the TNF inhibitor infliximab in patients with rheumatoid arthritis / C. Eriksson, S. Rantapää-Dahlqvist, K. G. Sundqvist. – DOI 10.3109/03009742.2012.754937 // *Scand. J. Rheumatol.* – 2013. – № 4 (42). – P. 260–265.

235. Yukawa, K. Serum CXCL10 levels are associated with better responses to abatacept treatment of rheumatoid arthritis / K. Yukawa, S. Mokuda, H. Kohno [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2020. – № 5 (38). – P. 956–963.

236. van Hooij, A. Longitudinal IP-10 serum levels are associated with the course of disease activity and remission in patients with rheumatoid arthritis / A. van Hooij, D. M. Boeters, E. M. Tjon Kon Fat [et al.]. – DOI 10.1128/CVI.00060-17 // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2017. – № 8 (24). – P. e00060-17.

237. Chen, J. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease / J. Chen, T. J. Doyle, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/art.38904 // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – № 1 (67). – P. 28–38.

238. Rauber, S. Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells / S. Rauber, M. Lubber, S. Weber [et al.]. – DOI 10.1038/nm.4373 // *Nat. Med.* – 2017. – № 8 (23). – P. 938–944.

239. Dantas, A. T. Increased serum interleukin-9 levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Pathogenic role or just an epiphenomenon? / A. T. Dantas, C. D. Marques, L. F. da Rocha Junior [et al.]. – DOI 10.1155/2015/519638 // *Dis. Markers.* – 2015. – № 2015. – P. 519638.

240. Авдеева, А. С. Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22; 14.03.09 / Авдеева Анастасия Сергеевна. Москва, 2020. – 311 с.

241. Авдеева, А. С. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика терапии моноклональными антителами к cd 20 антигену в-лимфоцитов и рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22 / Авдеева Анастасия Сергеевна. – Москва, 2013. – 176 с.