

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

На правах рукописи

**БЕКМУРОДЗОДА
СУЛТОН БЕКМУРОД**

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ЭФФЕКТИВНОСТИ АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

**Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Саидов Ё. У.**

ДУШАНБЕ, 2019 (~ЕУ 11/5/19/15.00)

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4-14
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ Т2Т ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА	15-38
ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39-50
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных	39-44
2.2. Методы исследования	44-50
2.3. Статистическая обработка результатов исследования	50-50
ГЛАВА III СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕТОТРЕКСАТА И БАГЕДЫ У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В УСЛОВИЯХ ТЩАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ, ОСНОВАННОМ НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ Т2Т	51-79
3.1. Оценка эффективности применения классификационных критериев РА ACR/EULAR, 2010 г., индексов SDAI и ACR/EULAR, 2011 г. в реальной клинической практике	51-58
3.2. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения методжекта, метотрексата и багеды в интенсивном режимеусловиях тщательного контроля, основанном на принципах стратегии Т2Т у больных активным РА	59-79
ГЛАВА IV КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ БПВП (МТ И БАГЕДЫ) В ИНТЕНСИВНОМ РЕЖИМЕ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ Т2Т У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	80-96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97-119
ВЫВОДЫ	120- 121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR	американская коллегия ревматологов
CD	клеточные дифференцировочные антигены
CDAI	(clinical disease activity index) - комбинированный индекс активности РА
CER	cost – effectiveness ratio
DAS 28	(disease activity score) - индекс активности РА
EULAR	(European League Against Rheumatism) - Европейская антиревматическая лига
SDAI	(simplified disease activity index) - комбинированный индекс активности РА
T2T	(Treat to target) - Лечение до достижения цели
АРР	ассоциация ревматологов России
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГК	глюкокортикоиды
ИНП	индикаторы неблагоприятного прогноза
ИЛ-6	интерлейкин - 6
ЛЕФ	лефлуномид
МТ	метотрексат
МТЖ	методжент
НАЗ	низкая активность заболевания
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТДР	тревожно-депрессивные расстройства
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ФЭК	фармакоэкономика

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) - иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением периферических суставов и вовлечением в орбиту патологических нарушений внутренних органов, развитие которых определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [76,83,175,217,146].

Установлено, что при РА наряду с типичным деструктивным суставным синдромом, который является основной причиной ранней инвалидизации пациентов, присутствуют ряд других факторов, наличие которых также вносит весомый вклад в ухудшение качества жизни больных и тяжести заболевания [1,48,79,85,240,245]. Согласно данными современных исследователей такими факторами или индикаторами неблагоприятного прогноза (ИНП) в общей характеристике РА являются: а) наличие висцеральных (экстраартикулярных) проявления заболевания, (особенно с высоким прогностическим рейтингом - так называемые "Мальма критерии") [34,54,73,181,257]; б) присутствие коморбидных и/или мультиморбидных состояний [9,52,80,88,105,108]; в) серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/ антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [69,75,116,158,180]; г) высокий риск развития тревожно-депрессивных расстройства (ТДР) [87,135,149,252], наличие которых по современным представлениям, не только отсрочить достижения конечной цели терапии – состояния клинической ремиссии [148,186,207], но и является фактором формирования «рефрактерного» РА [171,197,200,260] .

Присутствию висцеральных проявлений РА, коморбидных и мультиморбидных состояний [88,110,121,129,136] и ТДР, а также разнообразных осложнений от проводимой противоревматической терапии [4,21,29,32,71,100], с одной стороны диктуют необходимость пересмотра терапевтической стратегии заболевания в плане его как оптимизации, так и

интенсификации, что многократно увеличивает затраты на лечение, из-за чего пациенты с РА требуют более значительных ресурсов системы здравоохранения, чем больные с другими ревматическими заболеваниями [56,57,152,153], а с другой - являются факторами риска сокращения продолжительности жизни пациентов с РА [183,205,227,231,250]. В этом аспекте, увеличение преждевременной летальности больных РА большинство современных исследователей связывают с сердечно-сосудистой патологией (КВП) [15,77,179,223], обусловленной ранним и ускоренным развитием атеросклероза (АС) [20,78,81,119,168], частым присоединением артериальной гипертонии (АГ) [120,130,155,182,242] и постоянным присутствием сердечно-сосудистой токсичности антиревматических препаратов [94,124,125,144,255].

Более того у определенной части пациентов с РА (у 5 - 10%) заболевание приобретает рефрактерный («злокачественный») вариант течения с множественным поражением суставов, развитием резистентности к проводимой терапии и тяжелым и, нередко потенциально жизне-угрожающим нарушениям функции внутренних органов [126,145,159,171,202,205].

Все вышеизложенное, с одной стороны еще больше укрепляет положение о медицинском и социальном значении РА, а с другой - позволяет рассматривать его как одно из самых тяжелых высокочастотных хронических заболеваний человека с тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения любого государства и требует долгосрочного и дорогостоящего лечения [10,12,22,25,44].

Непосредственные причины развития РА до сих пор остаются неизвестными и этиология заболевания по-прежнему находится на уровне гипотетических предположений. Патогенез РА весьма сложен и уже много десятилетий находится в стадии активного изучения, что получило отражение в эволюции определений заболевания [82,84,124,218].

Показано, что развитие РА тесно ассоциируется с генетически детерминированным Т-клеточным иммунным ответом против широкого спектра потенциально патогенных (артритогенных) антигенов, а нередко и физиологических стимулов [43,79,89,115]. При РА преобладает Th1-тип иммунного ответа, который характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин - 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) [9,76,175]. В этом плане особый интерес представляют особенности последствие поляризации иммунного ответа по Th1-типу - преобладание синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными (Th2-типа) [76,104,154]. В результате развивается состояние дисбаланса в цитокиновой сети с гиперпродукции синтеза провоспалительных цитокинов и относительной недостаточности - противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), которому в настоящее время придают важнейшую роль в патогенезе РА [11,28,104,105,132,154].

В широком спектре провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ-6 считаются ключевыми цитокинами, играющими центральную роль в патогенезе РА и в многочисленных клеточных процессах, обуславливающих прогрессирование заболевания [30,115,132,211,233].

Достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс, с одной стороны в изучении ключевых вопросов патогенеза РА, ранней диагностики и идентификации ИНП, а с другой - в вопросах фармакотерапии заболевания, связанный с появлением в арсенале практикующих ревматологов высокоэффективных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), прежде всего метотрексата (МТ) и лефлуномида (ЛЕФ) и, что особенно важно - разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способствовали расширению возможностей патогенетической терапии заболевания [2,8,14,22,44,79].

Обобщая итоги многолетнего изучения основных вопросов, связанных с терапией РА, современные исследователи пришли к выводу, что кардинальное улучшение прогноза заболевания зависит не только от

широкого применения инновационных и, нередко дорогостоящих лекарственных препаратов, но и в большой степени от пересмотра и совершенствования традиционных подходов и стратегии лечения РА в целом [49,59,62,84]. В этом аспекте, данные литературы однозначно свидетельствуют о том, что основным фактором, который способствовал прогрессу в терапевтической стратегии РА является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии «Тreat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели», которая впервые была представлена в 2010 г. экспертами European League Against Rheumatism (EULAR) [112,208,213,263].

В реальной клинической практике основные принципы и рекомендации в рамках стратегии T2T предполагают единую схему ведения пациентов с РА, основными компонентами которой являются: а) установление цели лечения (ремиссия и/или низкая активность заболевания - НАЗ) в зависимости от клинико-иммунологических особенностей заболевания; б) подбор активной и/или агрессивной терапии с регулярной оценкой ответа на лечение с применением современных интегральных показателей активности РА и проведением коррекции терапии до достижения конечной цели; в) тесное взаимодействие врача-ревматолога и больного; г) обучение пациентов в Школе здоровья «Ревматоидный артрит» направленный на улучшение комплаентности больных [27,44,80,101,111].

В стратегии T2T ранняя эффективная и более агрессивная лечения заболевания в пределах «окно возможности» с широким применением современных БПВП (MT, ЛЕФ) и ГИБП является общепризнанным принципом новой стратегии лечение РА [13,28,38,68]. Стратегия T2T не только в лечение РА, но и в ревматологии в целом получила широкий положительный отклик во многих странах мира [79,141,172,176,226,228]. Исследователи из Российской Федерации (РФ) и других стран СНГ показали, что активная контролируемая противовоспалительная терапия, основанная на принципах стратегии T2T позволяет добиться состояния НАЗ/ремиссии более чем у 80% больных с ранним РА [63,112,123,134].

Широкое внедрение в клиническую практику ГИБП, ингибиторов «сигнальных молекул» [64,99]. и, что особенно важно совершенствование стратегии лечения РА с использованием БПВП (в первую очередь МТ) и глюкокортикоидов (ГК) в рамках стратегии Т2Т, привело к кардинальному улучшению как ближайших, так и отдаленных исходов РА [7,31,33,49,53]. В целом, в современной ревматологии стратегия Т2Т, которая, с одной стороны, аккумулирует в себя и всесторонне отражает научные достижения и богатый клинический опыт ведения пациентов с РА, а с другой - широко инкорпорирована в национальных рекомендациях по лечению заболевания, в настоящее время получила всемирное признание [75,123,198,204,228,273].

На современном этапе развития ревматологии большинство исследователей рассматривают МТ и ЛЕФ в качестве препаратов "первого ряда" с целью лечения РА. Данное утверждение нашло свое отражение в рекомендациях American College of Rheumatology (ACR), EULAR и Ассоциации ревматологов РФ (АРР) [74,162,273].

В последние годы в процессе внедрения основных принципов и рекомендаций стратегии Т2Т в клиническую практику было установлено, что рациональное применение МТ в качестве "первого" БПВП или компонента комбинированной терапии при недостаточной эффективности монотерапии препарата является ключевым положением новой стратегии лечения РА, что еще больше укрепляет статус МТ как "золотого стандарта" в фармакотерапии заболевания [74,79,91,118].

Наряду с МТ, эффективным и относительно безопасным БПВП является ЛЕФ. Согласно российским и международным рекомендациям, ЛЕФ рассматривается с одной стороны, наряду с МТ, как препарат "первого ряда" для лечения РА, а с другой - в качестве приемлемой альтернативы МТ [1,85,123,124,156].

В практической ревматологии возможность широкого внедрения более современных подходов (прежде всего в рамках стратегии Т2Т) в большей степени определяется экономическим потенциалом системы

здравоохранения. Действительно в этом аспекте, обоснованный оптимизм ревматологов, связанный с высокой эффективностью применения современных БПВП (МТ - парентерально) и ЛЕФ) и по особым показаниям - ГИБП в рамках стратегии Т2Т, наталкивается на высокую стоимость указанных инновационных препаратов [38,55,56].

В целом, на сегодняшний день вопрос о том, каким образом определить показания для выбора того или иного БПВП или ГИБП в рамках стратегии Т2Т не может решаться без учета экономических возможностей. В этом плане установлено, что наиболее адекватный подход, позволяющий учесть как клиническую эффективность того или иного препарата (или терапии), так и необходимые для проведения терапии затраты, получил название клинико-экономического анализа [24,37,147].

В зарубежных исследованиях нередко встречаются работы, целью которых является целенаправленный поиск наиболее оптимальных стратегий лечения РА на основе клинико-экономического анализа [220,222]. В эти работах авторы анализируют совокупность данных клинических исследований, регистров и моделирования течения РА. В РФ и других странах СНГ подобные исследования не проводились, что диктует необходимость специального изучения эффективности основных БПВП и ГИБП на основе клинико-экономического анализа.

Таким образом, несмотря на достигнутые большие успехи в терапии РА и существенное преимущество стратегии Т2Т перед традиционными подходами в лечении заболевания, существуют ряд малоизученных вопросов, наличие которых актуализирует проблемы широкой имплементации новой стратегии в практической ревматологии и требует дальнейшего исследования: а) существующих трудностей в ранней диагностике РА, оценке активности заболевания и эффективности проводимой терапии; б) необходимости в дальнейшей оптимизации тактики применения МТ, ЛЕФ и ГИБП; в) низкой приверженности пациентов с РА к лечению; г) высокой стоимости не только ГИБП, но и современных БПВП (ЛЕФ и инъекционные

формы МТ) и открытость вопроса об экономической целесообразности применения указанных препаратов в рамках стратегии Т2Т.

Цель исследования: изучить и сравнительно оценить клинико-экономическую эффективность применения различных лекарственных форм МТ и генерик ЛЕФ - багеды в терапии активного РА в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии Т2Т.

Задачи исследования:

1. Изучить и представить результаты применения современных индексов (ACR/EULAR, 2010, SDAI, ACR/EULAR, 2011), применяющихся в ранней диагностике РА, оценки активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии.
2. Сравнительно оценить эффективность активной контролируемой терапии с применением различных лекарственных форм МТ и генерик ЛЕФ – багеды и по показаниям в сочетании с плаквенилом у пациентов с активным РА;
3. Провести анализ затратной эффективности применения различных лекарственных форм МТ и ЛЕФ (багеды) в терапии активного РА с учетом сопутствующей терапии (прием НПВП, ГК и плаквенила).
4. Определить ассоциативной взаимосвязи затрат на фармакотерапии РА с клинико-иммунологическими характеристиками заболевания и идентифицировать факторы, влияющие на затратную эффективность терапии.
4. Представить алгоритм в отношении выбора наиболее оптимального подхода к применению БПВП в терапии РА.

Научная новизна

Впервые в практике ревматологов РТ установлено высокая информативность и чувствительность современных международных индексов - ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в ранней диагностике РА, оценки активности заболевания и верификации состояния НАЗ/ ремиссии.

Впервые установлено, что применение различных лекарственных форм МТ и багеды у пациентов с активным РА в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля и улучшение комплаентности больных, направленный на достижения конечной цели терапии – состояния клинической ремиссии, демонстрирует хороший профиль эффективности/переносимости. При этом выявлено, что частота достижения состояния ремиссии было заметно выше на фоне монотерапии МТЖ (у 47,1% больных), чем МТ и багеды (соответственно у 33,4 и 26,5%) больных. Также установлено, что МТЖ наряду собственной противовоспалительной активностью демонстрирует и иммуносупрессивную активность.

Впервые идентифицированы предикторы достижения стойкой (?) ремиссии у больных активным РА на фоне активной контролируемой терапии с применение современных БПВП (МТ и багеды), а также факторы, наличие которых имели тесные ассоциативные взаимосвязи с «рефрактерным» вариантом РА.

В результате ФЭК анализа впервые определены структура и объем прямых затрат на интенсивной терапии активного РА, основанном на принципах стратегии Т2Т, включающим затрат на различных лекарственных форм МТ и багеды, а также стоимость сопутствующий терапии (НПВП, ГК, плаквенил).

В процессе анализа и оценке взаимосвязи затрат на лечение РА с клинико-иммунологическими характеристиками заболевания впервые выделены факторы, отрицательно влияющие на затратную эффективность БПВП и обоснован методический подход к выбору наиболее эффективный, безопасный и экономически оправданный схем лечения РА в рамках стратегии Т2Т.

Практическая значимость работы

Применение современных инструментов и индексов (критерии ACR/EULAR 2010 г., ACR/EULAR 2011 г., DAS28, SDAI) в реальной клинической практике демонстрирует высокую информативность, что

требует широкого внедрения их в практическую деятельность врачей-ревматологов в нашей республике.

Высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимость/доступность применение современных БПВП (МТ, багеда) в терапии активного РА в условиях тщательного контроля, говорит о необходимости широкого практического применения этих препаратов в рамках стратегия Т2Т.

Выявленные клинико-иммунологические предикторы ответа на терапию БПВП в интенсивном режиме - достижения состояния НАЗ/ремиссии, позволяет в определенной степени прогнозировать характера ожидаемого эффекта лечения пациентов с активным РА.

Представленный методический подход к оценке затратной эффективности современных БПВП (МТ, багеда) в сочетании с препаратами симптоматического ряда (НПВП, ГК) позволяет определить объемы прямых затрат на фармакотерапии РА.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

Эффективность современных международных инструментов и индексов (критерии ACR/EULAR 2010 г., ACR/EULAR 2011 г., DAS28, SDAI, CDAI, и современные подходы к улучшению приверженности больных РА к лечению в реальной клинической практике.

Сравнительная клинико-иммунологическая эффективность монотерапии современных БПВП – МТ (перорально и парентерально) и ЛЕФ (багеды) и по показаниям в сочетании с плаквенилом в активной терапии РА, основанной на принципах стратегии Т2Т, направленный на достижение конечной цели терапии – состояния НАЗ/ремиссия.

Спектр клинико-лабораторных предикторов достижения состояния стойкой («») ремиссии и факторов имеющих тесной ассоциативной взаимосвязи с «рефрактерным» вариантом РА.

Результаты ФЭК исследования – «затраты эффективность», проведенных с целью идентификации наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем активной контролируемой терапии с применением современных БПВП (МТ, МТЖ, ЛЕФ, плаквенил) в рамках стратегии Т2Т.

Внедрение результатов исследования в практику

Практические результаты ФЭК анализа активной терапии РА в рамках стратегии Т2Т, полученные в процессе выполнения диссертационного исследования. используются МЗ и СЗН РТ при реализации мероприятий по повышению качества медицинской помощи больным РА (Акт о внедрении от ?. ?. 2019).

Основные положения и материалы диссертации внедрены в практику работы ревматологического отделения Городской клинической больницы (ГКБ) №5, Душанбе), а также используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней Таджикского государственного медицинского университета (ТГМУ) им. Абуали ибни Сино.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано ? печатных работ: ? статей, из них 3 статьи опубликовано в ведущих журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертационных работ, 17 тезисов.

Апробация работы

Результаты исследований доложены и обсуждены на 65 и 66 годичных научно-практических конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2018, 2019), 14 научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ (Душанбе, 2019) и IV Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2018), конгресс кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (от ???.2019, №?).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, научном обосновании и обобщении полученных научных и практических результатов. Автором лично проведен сбор материалов и их всестороннего обработки. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их реализации до обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 151 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных, описания методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 9 рисунками. Указатель литературы содержит 273 источников, из них 162 на русском языке и 111 – на иностранных языках.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ "TREAT TO TARGET-T2T" - "ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ" ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

1.1. Ревматоидный артрит: общая характеристика, этиопатогенетические аспекты, современные подходы к ранней диагностике, оценки активности заболевания и эффективности проводимой терапии

Ревматоидный артрит (РА) - иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением периферических суставов и вовлечением в орбиту патологических нарушений внутренних органов, развитие которых определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [79,84,165,248].

Среди иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний, которых относят к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека, одним из ярких представителей и самым распространенным является РА, средняя распространенность которого в популяции достигает 1-2% [1,35,122,246].

Полученные практические результаты проведенных за последних два десятилетия серий исследований свидетельствуют о достижении существенного прогресса в изучение вопросов, как патогенеза, так и терапии РА [11,40,84,221]. В целом итоговые результаты изучения сложных вопросов, связанных с проблемой РА, позволили современным исследователям идентифицировать ряд характеристик заболевания, которые, с одной стороны делают РА центральной проблемой современной

ревматологии, а с другой - определяют общемедицинское значение заболевания: [9,22,76,84,121].

РА – не только наиболее часто встречающееся заболевание в практике врача, но и одновременно являющиеся одной из наиболее сложных для ведения воспалительных ревматических заболеваний [1,114,171,202]. Несмотря, на определенность и типичность ряда клинико-лабораторных и инструментальных симптомов РА, среди которых ведущим синдромом на всех эволюционных этапах развития заболевания остается хронический эрозивный, постоянно прогрессирующий синовит периферических суставов, диагностика РА на ранней стадии заболевания представляет зачастую значительную сложность и по-прежнему остается трудноразрешимой задачей [2,47,49,60,80]. РА относится к группе аутоиммунных системных ревматических заболеваний в клинической сценарии которого, наряду с поражением периферических суставов наблюдаются многочисленных системных проявлений [76,83,175,217].

При РА, постепенно формируются ряд характерных особенностей заболевания: чрезвычайная гетерогенность клинико-иммунопатологических проявлений, прогрессивное течение и торпидность к противовоспалительной терапии [22,79,165,246]. Несмотря на достигнутых в последние годы существенные успехи в вопросах терапии РА, заболевание остается хроническим, и лечение пациентов продолжается практически на протяжении всей их жизни, требуя больших экономических затрат [1,24,34,56]. В этом аспекте вопросы связанные с выбором и сменой медикаментозных препаратов особенно в рамках стратегии T2T у больных РА приобретают все большее значение [25,28,272].

Наличие нескольких последовательно (или дискретно) развивающихся стадий от "преклиническое - предРА" [22,29,43,60,137] до формирования типичного развернутого РА с чрезвычайной гетерогенностью клинико-иммунопатологических симптомов, а также практически постоянное присутствие висцеральных проявлений заболевания и разнообразных

коморбидных и/или мультиморбидных спутников, являются наиболее отличительными особенностями РА, которые отражают типичную эволюцию заболевания [1,79,70,76,268]. На фоне неуклонно прогрессирующего характера течения РА, ведущими проявлениями которого являются характерный эрозивный суставной синдром и широкий спектр висцеральных проявлений, постепенно формируется развернутая стадия заболевания с ярко выраженным полиморфизмом клинико-иммунологических проявлений, течения, осложнений и присоединением множества огочисленных и неоднородных коморбидных и мультиморбидных спутников [88,192,202,216,218].

Установлено, что у больных РА наряду с деструктивным и неуклонно прогрессирующим суставным синдромом, который является основной причиной ранней инвалидизации пациентов, присутствует ряд других факторов, наличие которых также вносит весомый вклад в ухудшение КЖ больных и тяжести заболевания. Согласно данными современных исследователей такими факторами или индикаторами неблагоприятного прогноза в общей характеристике РА являются: а) висцеральные проявления заболевания [26,70,193,245,269]; б) присутствие коморбидных и/или мультиморбидных состояний [88,102,195,202,205]; в) серопозитивность по РФ и/или АЦЦП [69,158,160,180]; г) наличие ТДР [17,19,87,186,252]; д) высокий риск развития разнообразных осложнений на фоне противоревматической терапии [4,42,46,72,90,100].

Присутствие висцеральных проявлений РА (особенно с высоким прогностическим рейтингом - так называемые "Мальма критерии") [108,126,194,269], коморбидных и мультиморбидных состояний, ТДР, а также разнообразные осложнения от проводимой противоревматической терапии, с одной стороны диктует необходимость пересмотра терапевтической стратегии заболевания в плане его интенсификации, что многократно увеличивает затраты на лечение, а с другой - являются факторами риска сокращения продолжительности жизни пациентов с РА, прежде всего от ССО [6,36,113,206,223,261].

По современным представлениям при РА, наряду с типичным деструктивным суставным синдромом, наблюдается закономерное вовлечение в орбиту системного аутоиммунного процесса кардиоваскулярной системы (КВС), что имеет существенное значение в формирование облика заболевания и во многом определяет его тяжести и прогноз [77,179,212,223]. В современной ревматологии РА обоснованно имеют статус – заболевание с высоким кардиоваскулярном риске [20,39,50,51]. В структуре избыточной и преждевременной летальности больных РА лидирующую позицию занимают ССО, обусловленные ранним и ускоренным развитием АС [20,81,119,168], частым присоединением АГ [19,130,21,55,41] и, что не менее важно генерализации аутоиммунного воспалительного процесса [5,21,109,242,269,258].

Показано, что патогенез ускоренного развития АС и других кардиоваскулярных нарушений при РА и других аутоиммунных заболеваний является сложным, многокомпонентным и во многом остается противоречивым и объектом дальнейшего исследования [77,168,183,]. Многие исследователи предполагают, что в основе старта и дальнейшего прогрессирования кардиоваскулярного континуума при РА лежат комплекс взаимосвязанных между собой факторов: традиционные и болезнь-ассоциированные факторы риска развития ССО, хроническое аутоиммунное воспаление [116,144,179,231,242,258], кардиоваскулярной токсичности антиревматических препаратов, прежде всего НПВП и ГК [22,41,85,96,124,129,155].

В целом на протяжении многих десятилетий вопросы, связанные с проблемой РА, постоянно находятся в центре внимания мировой ревматологической науке, и по-прежнему являются объектами интенсивного изучения современных исследователей [1,43,80,92,95,246]. В этом аспекте непрерывно изучаются его распространенность, ведутся поиски механизмов патогенеза, индикаторов неблагоприятного прогноза, современных инструментов, направленных на раннюю диагностику РА, адекватную

оценку как степени воспалительной активности заболевания, так и результаты проводимой терапии и, что особенно важно обоснование состояния клинической ремиссии [93,145,150,161,167,189].

Все вышеизложенное, с одной стороны еще больше укрепляет положение о общемедицинском и социальном значении РА, а с другой - позволяет рассматривать его в качестве центральной проблемы ревматологии. [1,36,79,145,202,225].

Непосредственные причины развития РА по-прежнему остаются неизвестными и **этиология** находится на уровне гипотетических предположений. В этом аспекте идентифицированы ряд факторов, такими как курение и ряд инфекционных агентов и пептидов, триггерная роль которых в развитие РА является объектом активного изучения современных исследователей [9,76,124,219].

Среди экзогенных причин, курение табака **является одним из наиболее значимых факторов риска развития** РА и тесно ассоциируется с более тяжелым течением заболевания (серопозитивность по РФ и АЦЦП, наличие висцеральных проявлений) [9,76,124]. В процессе изучения возможных этиологических факторов развития РА были идентифицированы факты, наличие которых подтверждает участие генетической предрасположенности в патогенезе заболевания: а) у монозиготных близнецов выявляют более высокую конкордантность в развитии РА, чем у дизиготных (12 -15 % против 3,5%); б) у родственников первой степени родства риск заболеть РА составляет 1,5 по сравнению с популяционным [9,22,123]. В этом аспекте особый интерес представляют данные о том, что предполагаемые этиологические причины, имея определенные взаимосвязи с наследственной предрасположенностью к РА, по всей вероятности, оказывают опосредованное влияние в развитии заболевания **[22,76,124]**.

По данным современных исследователей в сложном и гетерогенном патогенезе РА ключевую роль играет тесная ассоциативная взаимосвязь факторов внешней среды и наследственной предрасположенности, которые и

объясняют глобальный характер патологических нарушений в иммунной системе пациента [82,84,124,218,259]. В итоге, серьезные патологические перестройки в системе как гуморального, так и клеточного иммунитета лежат в основе старта и дальнейшего прогрессирования аутоиммунных нарушений.

Согласно Е.Л. Насонову чрезвычайная гетерогенность патогенетических аспектов РА является основной причиной, которое с одной стороны объясняет гетерогенность субклинических, клинических и аутоиммунных нарушений у больных РА, а с другой – диктует необходимости к индивидуализации терапии заболевания [22,76,83].

Показано, что в основе патогенеза РА лежит системный аутоиммунный воспалительный процесс с преимущественной локализацией патологического процесса в периферических суставах. Развитие постоянно прогрессирующего плохо контролируемого синовита, является одной из наиболее отличительных особенностей ревматоидного процесса [9,12,82,247].

В последние годы установлено, что важную роль в патогенезе заболевания играет аберрантная активация ведущих клеток иммунной системы (Т- и В- лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты), приводящая к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, индуцирующих тканевые повреждения [9,11,13,76,175,180]. Функции указанных иммунокомпетентных клеток регулируются специфическими сигнальными путями, в реализации которых участвуют множество внутриклеточных молекул [7,64,76,83].

Показано, что патологический процесс при РА имеет тесные ассоциативные взаимосвязи с генетически обусловленным дефектом Т-клеточного иммунного ответа против разнообразных и многочисленных патогенных антигенов [22,76,104,105,132,154].

Установлено, что в патогенезе РА доминирующей роль играет Th1 – вариант иммунного ответа с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α) [11,23,28,104,154]. В результате развивается

состояние дисбаланса в цитокиновой сети с гиперпродукцией синтеза провоспалительных цитокинов и относительной недостаточностью - противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), которому в настоящее время придают важнейшую роль в патогенезе РА [76,201,218,246].

В широком спектре провоспалительных цитокинов ФНО а и ИЛ-6 считаются ключевыми цитокинами, играющими центральную роль в патогенезе РА и в многочисленных клеточных процессах, обуславливающих прогрессирование заболевания [30,115,132,211,233]. Установлено, что ФНО а и ИЛ-6 могут передавать сигналы не только классическим путем, но и посредством транс-сигнализации, благодаря чего повышение их концентрации имеет широкий спектр клинических эффектов [22,64,83,115,154]. Более того как ФНО а, так и ИЛ-6 воздействуют одновременно на врожденные и приобретенные механизмы иммунного ответа, имеющие важнейшую роль в процессе хронизации иммуновоспалительного процесса при РА и других аутоиммунных заболеваниях [209,211,218,255].

В современной научной ревматологии развитие как локальных, так и висцеральных проявлений РА, а также формирование костных эрозий, остеопении и остеопороза связывают с патологическими эффектами цитокинов с провоспалительной активностью, прежде всего ФНО-а и ИЛ-6 [22,30,83,90,218]. Полагают, что ФНО-а и ИЛ-6 также активируют эндотелий, тормозят апоптоз воспалительных клеток и индуцируют синтез других провоспалительных цитокинов [211,218,233,255].

Проведенные в последние годы многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о весомой роли В-лимфоцитов в иммунопатогенезе РА [13,18,75,82,140,185]. Установлено, что патологическая активация В-клеток реализуется за счет нескольких тесно взаимосвязанных механизмов, которые в итоге приводят к активации (или ингибции) Т-клеток в рамках "иммунных контрольных точек" (immune checkpoints): а) синтез "патогенных" аутоантител; б) синтез

провоспалительных цитокинов; в) антиген-призентирующая и иммунорегулирующая функции [89,151,185,201,214,232].

В современной ревматологии IgM РФ и АЦЦП считаются наиболее информативными и достаточно специфическими лабораторными параметрами в ранней диагностике РА [76,164,212,232]. Данные литературы свидетельствуют о том, что присутствие АЦЦП, особенно в высокой концентрации и в сочетании с РФ у больных РА тесно ассоциируется с индикаторами неблагоприятного прогноза (активность и системных проявлений заболевания, деструктивный характер суставного синдрома), а также с риском развития ССО [76,79,160,164,232].

Результаты проведенных за последних 20 лет исследований свидетельствуют о том, что АЦЦП и РФ, с одной стороны являются высокочувствительными диагностическими биомаркерами в ранней диагностике РА (невинный свидетель – *innocent bystander*), а с другой – они также являются весьма активными медиаторами воспалительного процесса [158,180,181,219,254,268].

Однако, несмотря на достигнутые большие успехи в ключевых вопросах патогенеза заболевания, характер ассоциативной взаимосвязи основных патогенетических аспектов РА, таких как факторы внешней среды, генетическая предрасположенность, аутоиммунные нарушения, лежащими в основе стадийного течения заболевания, вариантов прогрессирования, спектра и выраженности висцеральных проявлений и риска, коморбидных заболеваний, в первую очередь КВП, до конца не изучены и продолжают оставаться объектом интенсивных исследований [77,79,84,195,218].

1.1.2. Общая характеристика современных международных инструментов, применяющихся в диагностике РА, определении степени активности воспалительного процесса и эффективности лечения

Последние годы наряду с существующими организационными проблемами и недостаточной информативностью не только пациентов, но и врачей о стратегии Т2Т, были идентифицированы ряд факторов,

малоизученность которых в определенной степени лимитирует широкое внедрение основных принципов и рекомендаций новой стратегии в клиническую практику, в том числе: а) ограниченная доступность дорогостоящих методов высокотехнологической медицинской помощи с применением ГИБП и современных БПВП в странах с недостаточно сильной экономикой (22,25,33,56); б) существующие трудности в своевременной диагностике РА и адекватности лечения [79,128,189,190]; в) низкая приверженность к лечению у большинства больных с РА [58,65,117,143].

В основе современной терапевтической стратегии РА лежат: а) ранняя агрессивная фармакотерапия; б) тщательный мониторинг эффективности проводимой терапии. Если первый принцип нашёл своё обоснование в конце XX столетие в рамках концепции "ранний РА", то второй принцип является итоговым результатом исследований начала 2000-х гг. [22,43,44]. За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в подходах к ведению пациентов с РА, которые с одной стороны позволили существенно улучшить лечения заболевания, а с другой – поставить новую цель – достижение состояния клинической ремиссии [34,49,59,84]. В этом аспекте важнейшим фактором прогресса в фармакотерапевтической концепции РА считается разработка международных рекомендаций в рамках стратегии T2T [112,127,266,267,270].

В стратегии T2T ранняя эффективное и более агрессивное лечение заболевания с широким применением современных БПВП (МТ, ЛЕФ) и ГИБП является общепризнанным принципом новой стратегии лечения РА [44,111,265]. Действительно, за последние годы при анализе и оценке результатов многолетнего изучения широкого спектра вопросов в рамках "концепции раннего РА" были получены весьма убедительные данные, свидетельствующие о том, что ранняя стадия РА является тем критическим периодом, когда активная и/или агрессивная противовоспалительная терапия в пределах "окно возможностей" позволяет положительно модифицировать

клиническое течение РА и замедлить или остановить прогрессирование заболевания [22,208,265,269]. В результате радикально изменяется не только характер течения РА, но происходит существенное улучшение отдаленных исходов заболевания [111,134,263,271].

Показано, что понятие ранний РА отражает клинико-патогенетическую стадию заболевания с длительностью суставного синдрома до 12 мес, при котором отсутствуют ряд специфических симптомов РА [2,60,149,243]. Установлено, что воспалительный процесс уже в дебютном этапе РА имеет хронический характер, и, что особенно важно за короткий срок приобретает необратимый характер [76,79,95,145,172]. В этой связи, в рамках концепции "Раннего артрита", ранний период РА приобретает особый статус и решающую роль в эволюции аутоиммунного воспалительного процесса, поскольку ранняя диагностика заболевания и рано назначенная агрессивная противовоспалительная терапия позволяют отсрочить, не только развитие деструктивных изменений в суставах, но и висцеральных проявлений РА [59,233,243,248].

В реальной клинической практике отсутствие по-настоящему патогномоничных симптомов серьезно затрудняет раннюю диагностику РА. В обобщенном виде наиболее существенными вопросами в проблеме ранней диагностики РА являются: а) отсутствие ряда типичных клинических (ульнарная девиация пальцев кисти, ревматоидные узелки и др.), иммунологических (АЦЦП, РФ) и рентгенологических (костные эрозии) симптомов в дебютном этапе заболевания; б) выраженная вариабельность первичных симптомов и вариантов дебюта РА. В связи с чем диагностика РА в ранних стадиях заболевания по-прежнему остается как трудноразрешимая задача [2,49,80,95,196].

С учетом неэффективности общеизвестные диагностические критерии ACR (1987 г.) в верификации диагноза ранний эксперты ACR и EULAR в 2010 г. разработали и представили современные диагностические критерии РА - критериев ACR/EULAR, 2010 г. [229]. В основе классификационных

критерии ACR/EULAR, 2010 г. лежат тщательный анализ и оценка: а) количества пораженных суставов; б) серологических маркеров заболевания (РФ и АЦЦП); в) продолжительности симптомов; г) общепринятых острофазовых параметров воспалительного процесса – СОЭ и СРБ [9,47,157,229].

Новые классификационные критерии РА в отличие от критерии ACR (1987 г.) специально разрабатывались с прицелом на раннюю диагностику заболевания [9,47,157]. Действительно, в процессе анализа и оценки результатов апробации классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в практической ревматологии, многие исследователи пришли к выводу, что одной из основных достоинств критериев ACR/EULAR, 2010 г. является их практическая направленность в отношении верификации диагноза, как основного инструмента с целью обоснования ранней агрессивной терапии заболевания [9,22,123,124]. В целом практические результаты, полученные при клинической апробации критериев ACR/EULAR 2010 г. демонстрируют высокую чувствительность в ранней диагностике РА и за непродолжительный промежуток времени получили всеобщее признание [47,62,107,157,183].

Тщательный анализ и объективная оценка степени активности ревматоидного процесса, который играет ключевую роль в оценке тяжести заболевания, занимает центральное место на всех этапах ведение пациентов с РА [9,22,107]. Полученные ранее нами результаты [12,62,123,183] и данные литературы свидетельствуют о том, что у больных РА присутствие и тяжесть ведущих, как клинических (суставной синдром, широкий спектр висцеральных проявлений, индикаторы неблагоприятного прогноза), так и инструментальных проявлений заболевания имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с длительностью и кумулятивный эффект хронического аутоиммунного воспалительного процесса [62,123,183].

По данным современных исследователей у пациентов с РА активность заболевания является ключевым фактором в определении как объема, так и

интенсивности противовоспалительной терапии [47,48,93,183]. Более того, состояния НАЗ в современной фармакотерапевтической стратегии РА – Т2Т считается одной из конечной цели лечения, что диктует необходимости тщательного мониторинга активности иммуновоспалительного процесса на фоне проводимой терапии [47,80,93,157].

В практической ревматологии среди многочисленных и неоднородных клинико-иммунологических проявлений РА выделены ряд параметров, которые являются общедоступными высокоинформативными в плане анализа и оценки активности иммуновоспалительного процесса: а) число воспаленных и болезненных суставов; б) интенсивность болей в суставах; в) утренняя скованность; в) СОЭ и СРБ [34,47,93]. Однако в полисиндромной картине РА практически не представляется возможным выделить один клинической или лабораторной показателя, который мог бы отражать истинный уровень активности ревматоидного процесса. В этой связи большинство современных исследователей пришли к выводу, что решение данной проблемы требует разработки и внедрение в практической ревматологии многокомпонентных индексов [22,47,93,199,200]. Первым шагом в решение указанной проблемы считается разработки критерии АСР, которые впервые были представлены в 1993 г. [12,22,47].

В современной практической ревматологии с целью многократной оценки активности воспалительного процесса при РА широкое применение и всеобщее признание нашел индекс disease activity score - 28 (DAS28). С целью вычисления индекс DAS28 учитывают следующие четыре параметра: ЧВС и ЧБС из 28 (плечевых, локтевых, лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных), СОЭ (или СРБ) и значение ВАШ [9,22,47,123,199]. Результаты многолетнего применения индекс DAS28 в реальной клинической практике показывают, что индекс DAS28, с одной стороны тесно ассоциируется с общепринятыми клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА, а с другой – является важным

инструментом в объективной оценки эффективности проводимой терапии [47,123,199].

Однако результаты многолетнего использования указанного индекса в качестве основного международного инструмента для оценки активности РА свидетельствуют о наличие ряд трудности в применение индекса DAS28 в клинической практике. В этой связи эксперты EULAR упростили существующие сложности в вычисление индекса DAS28 и в итоге для клинической практике разработали и представили заметно упрощенные индексы: а) simplified disease activity index (SDAI); б) clinical disease activity index (CDAI) [177,187,199,200]. За короткий срок оба эти индексы получили широкое распространение в клинической практике [47,157,189], как весьма информативные инструменты в оценке и мониторинге активности РА, а также эффективности противовоспалительной терапии [47,157,200].

Широкое внедрение в практическую ревматологию ГИБП, ингибиторов "сигнальных молекул" и, что особенно важно, совершенствование стратегии лечения РА с использованием БПВП, в первую очередь МТ, а также ГК в рамках концепции Т2Т, способствовали улучшению не только ближайших, но отдаленные прогнозы при РА [22,84,123,157]. Согласно рекомендации стратегии Т2Т конечной целью лечения РА считается не только симптоматическое улучшение состояния пациента, но и достижения состояния клинической ремиссии [47,111,112,263,271]. Показано, что достижение и длительное подержание клинико-лабораторной ремиссии при РА способствует минимизации риска потери трудоспособности и заметно увеличивает продолжительности жизни пациентов данной категории, прежде всего за счет снижение риска развития ССО [16,62,113,150,168,256]. Полученные практические результаты за последние годы свидетельствуют о том, что частота достижения состояния НАЗ/ремиссии на фоне терапии, основанной на принципах стратегии Т2Т заметно превосходит результаты терапии РА в соответствии с традиционными рекомендациями [44,62,112,176,226].

В этой связи, в процессе анализа и оценки эффективности применения новой стратегии в терапии РА идентификации состояния клинко-лабораторной ремиссии, с одной стороны диктует необходимость тщательного подхода в оценке, а с другой - применение общепризнанных валидизированных международных инструментов [22,44,123,124]. Вместе с тем, следует отметить, что в интерпретации как определения самого понятия «ремиссии», ее характеристики и типов, так и подходов к оптимальной тактике ее сохранения в долгосрочной перспективе и, что не менее важно идентификации предикторов ее развития остается много нерешенных вопросов [53,79,236,239,240,251].

Установлено, что при РА как и других хронических заболеваниях человека достижения «стойкая» (стабильная – «sustained», глубокая – «deeper»). а не временная (нестабильная) ремиссия ассоциируется с благоприятным исходом заболевания [79,106,167,235,143,251]. В этом аспекте в ревматологической науке объектами интенсивного исследования остаются: а) идентификация факторов, наличие которых считается предикторами последующего достижения стойкой ремиссии [106,178,197,203,204,238]; б) идентификация факторов, свидетельствующих о резистентности РА к терапии («рефрактерный РА») [79,145,171,186,207]. По данным ряд авторов наиболее обоснованными предикторами достижения состояния клинической ремиссии у больных РА являются: а) раннее начало терапии БПВП (прежде всего МТ) – в пределах «окно возможности»; б) комбинированное применение МТ и ГИБП; в) низкий уровень РФ и АЦЦП; г) отсутствие индикаторов неблагоприятного прогноза; д) положительная динамика содержания провоспалительных цитокинов [226,235,238,254,273].

В современной ревматологии основными международными инструментами для верификации состояния клинической ремиссии являются: а) критерии ACR; б) критерии EULAR - зависимости от значения индекса DAS28 (DAS28 <2,6); в) критерии ACR; в) критерии ACR/EULAR

[47,93,200,229]. В процессе апробации указанных индексов было выявлено, что каждый из них имеет свои достоинства и недостатки [177,187,189].

Состояния «клинической ремиссии» в соответствии критериям EULAR верифицируется при наличии следующих параметров: УС < 15 мин; отсутствие утомляемости; отсутствие болезненности и припухлости в суставах; СОЭ < 20 мм/ч; СРБ < 6 мг/дл; значение индекса DAS28 < 2,6.

Эксперты ACR и EULAR в 2011 г. разработали и представили новые критерии верификации состояния клинической ремиссии [249]. Согласно новым рекомендациям состояния клинической ремиссии считается обоснованным, если на фоне проводимой активной противовоспалительной терапии достигается состояние, при которой: ЧБС < 1, ЧВС < 1, уровень СРБ < 1 мг/дл, значение SDAI < 3,3 [249].

Согласно академику Е.Л. Насонову [79], несмотря на достигнутых больших успехов в терапии РА необходимо обратить внимание на ряд нерешенных проблем, прежде всего на существование, так называемым «рефрактерный» форм заболевания. Наиболее существенными факторами, наличие которых тесно ассоциируется с «рефрактерным» субтипом РА считаются: а) поздние стадии заболевания; б) наличие ТДР, в) метаболический синдром; г) низкий уровень приверженности пациентов к терапии [148,207,239,240,254].

1.3. Стратегия "Тreat to Target-T2T" в терапии РА: общая характеристика, оценка эффективности, сложностей имплементации в практической ревматологии

Полученные в последние годы больших успехов в изучении сложных дискуссионных вопросах патогенеза РА, своевременной диагностики заболевания и выявлении факторов (или индикаторов) неблагоприятного прогноза, а также разработки современных и высокоэффективных препаратов, такими как ГИБП, инъекционные формы МТ и ЛЕФ, обеспечили улучшению степени эффективности патогенетической терапии РА

[22,40,47,79,246]. Действительно в терапевтической стратегии РА разработка и внедрение в ревматологическую практику ГИБП и таргетной (целенаправленной) терапии заболевания стали революционным скачком (таким же, как открытие преднизолона) [22,84,246]. Однако в результате многолетнего изучения, анализа и оценки комплекса вопросов, связанных с трудностями терапии пациентов с РА, большинство современных исследователи заметили, что существующие сложности в проблеме РА требуют пересмотра и оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом [1,44,84,121]. В этом аспекте, данные литературы однозначно свидетельствуют о том, что основным фактором, который способствовал прогрессу в терапевтической стратегии РА является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии T2T, [195,246,263].

Показано, что современная фармакотерапевтическая стратегия РА – T2T, которая была разработана экспертами EULAR с учетом достигнутых научных успехов в проблеме РА и многолетней клинический опыт ведения пациентов данной категории за короткий срок получила признание практически во всем мире [112,123,228,270,271].

В реальной клинической практике рекомендации в рамках стратегии T2T предполагают единую схему ведения пациентов с РА, основными компонентами которого являются: а) установление цели лечения (ремиссия и/или низкая активность заболевания - НАЗ) в зависимости от клинико-иммунологических особенностей заболевания [79,112,263,266]; б) подбор активной и/или агрессивной терапии с регулярной оценкой ответа на лечение с применением современных интегральных показателей активности РА и проведением коррекции терапии до достижения конечной цели [49,80,84,234]; в) тесное взаимодействие врача-ревматолога и пациента [48,92,117,128,146].

Стратегия (концепция) T2T не только в лечение РА, но и в ревматологии в целом получила широкий положительный отклик в многих странах мира [1,121,228,267]. Исследователи из РФ и других странах СНГ

показали, что активная контролируемая противовоспалительная терапия, основанная на принципах стратегии T2T позволяет добиться состояния НАЗ/ремиссии более чем у 80% больных с ранним РА [51,62,98,112]. В этом плане полученные нами раннее результаты [9,31,62,63] и данные литературы свидетельствуют о том, что существует ряд факторов, наличие которых, способствует широкой имплементации стратегии T2T в практической ревматологии и повышает эффективность новой стратегии в терапии РА: а) активное внедрение в клиническую практику классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г., индексов: disease activity score-28 (DAS28), simplified disease activity index (SDAI), clinical disease activity index (CDAI), ACR 20/50/70%; б) обучение пациентов в рамках Школа здоровья – «Ревматоидный артрит» РА; в) современные подходы к применению МТ и ГИБП [47,101,157,187,200].

Однако, несмотря на достигнутые в последние годы заметные успехи в вопросах терапии РА, заболевание остается хроническим, и лечение пациентов продолжается практически на протяжении всей их жизни, требуя существенных экономических затрат [38,43,56,79]. В этом аспекте вопросы, связанные с выбором и сменой медикаментозных препаратов в рамках стратегии T2T у больных РА, требующих большие затраты, приобретают все большее значение [43,79,121,152].

Полученные в недавних исследованиях результаты свидетельствуют о том, что на пути полноценного внедрения основных принципов стратегии T2T в практическую ревматологию существует немало препятствий. Показано, что основными причинами, которые лимитируют (или задерживают) имплементацию стратегии T2T в клиническую практику являются: а) организационные проблемы и недостаточная информированность не только пациентов, но и врачей; б) ограниченная доступность дорогостоящих методов высокотехнологической медицинской помощи с применением ГИБП и современных БПВП в странах с недостаточно сильной экономикой ; в) присутствие определенной сложности

в выборе того или иного препарата у конкретного больного из-за широкого спектра противоревматических препаратов; г) существующие трудности в своевременной диагностики РА, определение степени эффективности лечения и наличие низкой комплаентности у подавляющего большинства больных РА [25,44,47,56,79,80].

1.3.1. Место и роль метотрексата и лефлуномида в терапии РА и стратегии Т2Т

На современном этапе развития ревматологии большинство исследователей рассматривают МТ и ЛЕФ в качестве препаратов "первого ряда" с целью лечения РА и данное утверждение нашло свое отражение в рекомендациях ACR, EULAR и Ассоциации ревматологов РФ [1,80,121,210].

МТ (аминоптерин) был синтезирован в конце сороковых годов XX века. В 1951 г. появилось первое сообщение об успешном применении МТ при РА и псориазе [74]. Однако только в начале 80-годов прошлого столетия препарат получил широкое применение в терапии РА и в итоге МТ стал первым БПВП, зарегистрированным для лечения РА [9,22,74,124]. Полученные в дальнейшем результаты показали, что широкое применение МТ в терапии РА можно констатировать как одним из существенных достижений в практической ревматологии [74,84,123]. Действительно, в процессе всесторонней оптимизации подходов к применению МТ в клинической практике, широкое внедрение инъекционных форм препарата, МТ стал препаратом выбора в лечении РА [66,84,98,107,244].

Установлено, что как противовоспалительная эффективность, так и нежелательные реакции, связанные с приемом МТ непосредственно связаны с антифолатными свойствами препарата [9,22,74,221]. Основные фармакологические эффекты МТ, которые наблюдаются при применении низких доз препарата (<30 мг/нед) непосредственно связаны с действием его глутаминированных метаболитов, что в итоге способствует избыточному накоплению аденозина [9,22,124,125]. Аденозин (пуриновый нуклеозид) - обладает способностью модулировать аутоиммунные и воспалительные

реакции [123,124,220,221]. Последние годы ряд исследователей отмечают, что некоторые фармакологические действия МТ могут быть связаны с его влиянием в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [74,118,161,221].

Данные полученные в результате многолетнего применения МТ в терапии РА показывают, что ведущими механизмами, которые определяют противовоспалительные и иммуномодулирующие действия препарата являются: а) индукция апоптоза большинство иммунокомпетентных клеток (прежде всего Т- и В-лимфоцитов); б) подавление продукции большинство провоспалительных цитокинов (в том числе ФНО а и ИЛ-6); в) минимизации активности металлопротеиназ [74,123,124,132].

Последние годы в процессе широкой имплементации стратегии Т2Т в практической ревматологии были получены весьма убедительные данные о том, что рациональное применение МТ, особенно инъекционной формы препарата, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими современными БПВП и, что особенно важно с ГИБП является наиболее важным положением стратегии Т2Т [34,66,74,112,119,161].

Согласно пересмотренным в 2016 г рекомендациям EULAR по лечению РА, МТ по-прежнему остаётся частью первой стратегии лечения пациентов с РА [1,34,75,195,220]. С учетом его эффективности, безопасности (особенно в сочетании с фолиевой кислотой), возможности индивидуализации дозы и способа введения, а также относительно низких затрат, МТ продолжает оставаться якорем ("первым") лекарственным средством для пациентов с РА как в виде монотерапии, а так и в сочетании с другими препаратами, прежде всего с ГИБП и другими БПВП [29,72,74,98,118,273].

Данные полученные в исследованиях последних лет показывают, что применение современных схем назначения различных лекарственных форм МТ (особенно инъекционной формы МТ в высоких дозах - 15-25 мг/нед) в пределах «окно возможности» в сочетании с фолиевой кислотой имеет фундаментальное значение в практической реализации основных принципов и рекомендаций стратегии Т2Т [74,118,122,210,220,222].

Данные полученные. Среди современных БПВП в терапии РА, помимо МТ широкое практическое применение приобрел ЛЕФ, который разрабатывался целенаправленно для лечения РА [9,22]. По данным современных исследователей ЛЕФ наряду с МТ является «препаратом первого ряда» в современной фармакотерапевтической стратегии РА и, что особенно важно, ЛЕФ обоснованно рассматривается в качестве приемлемой альтернативы МТ [80,121,122,195].

По своей химической структуре ЛЕФ является низкомолекулярным дериватом изоксазола [80,162,195]. По данным современных исследователей фармакологической активностью обладает не сам этот препарат, а его метаболит - терифлономид [9,22,122,124] и главный механизм лечебного и иммунодепрессивного действия ЛЕФ заключается в торможение дегидрооротат-дегидрогенезы, являющейся основным ферментом при синтезе пиримидинов [9,124,162].

В последние годы не только в экспериментальных, но и в клинических условиях были продемонстрированы ряд других важных биологических эффектов ЛЕФ: торможение миграции и хемотаксиса нейтрофилов, уменьшение продукции токсических кислородных радикалов и угнетение некоторых эффектов ФНО а [34,68,124].

Анализ многочисленных РПКИ показывает, что ЛЕФ по своему терапевтическому потенциалу превосходит плацебо и сульфасалазина и не уступает МТ [1,9,22,34.162]. Обобщенные результаты этих исследований показывают, что наиболее отличительными особенностями терапевтической эффективностью ЛЕФ при РА являются: а) эффективность монотерапии ЛЕФ; б) быстрое развитие (в течение 4 нед) клинического эффекта - раньше, чем при приеме МТ; в) подавление прогрессирование структурных изменений суставов; г) показано эффективность комбинированного лечения РА с МТ без увеличения непереносимости терапии [9,34,68,162].

Несмотря на широкое внедрение ЛЕФ в терапии РА, как в РФ, так и в других странах СНГ, исследования по изучению эффективности и

экономической целесообразности применение ЛЕФ в рамках стратегии Т2Т у пациентов с РА не проводились, что диктует необходимость целенаправленного анализа и оценки.

1.4. Фармакоэкономические аспекты терапии РА.

По данным современных исследователей общая количество пациентов с РА в мире составляет более 20 млн человек [36]. Более того, ежегодный рост количество этих пациентов составляет 3-4%, большинство из которых становятся инвалидами спустя 5-7 лет от начала болезни, имеют не только ограничение в профессиональном плане, но и в повседневной жизни [3,35,36,124,126]. По данным современных исследователей среди больных страдающими различными ревматическими заболеваниями именно пациенты страдающими РА требуют наиболее существенных финансовых ресурсов органов здравоохранения [35,36,88,246]. Пациенты с РА имеют практически постоянный потребности в амбулаторных и стационарных лечения с применением дорогостоящих методов диагностики и терапии [3,35,88,246].

Помимо этого у значительной части больных (более 30%) не только в поздних стадиях РА, но и в развернутой стадии заболевания возникает необходимости в эндопротезировании суставов [3,138,139].

В этой связи РА рассматривается в качестве не только тяжелого страдания пациента, но как высокочрезвычайно хронической патологии. В современной ревматологии РА является тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения любого государства, что требует долгосрочного и дорогостоящего лечения [25,33,36,43,116]. При оценке экономических потерь, связанных с РА эксперты из Европейского Союза пришли к выводу о том, что среди наиболее часто встречающихся воспалительных ревматических заболеваниях, РА является достаточно высокочрезвычайно патологией и средняя стоимость фармакотерапии заболевания за 12 мес в среднем составляет 15637 евро [36].

В современной ревматологии происходит прогрессивное расширение спектра терапевтических мероприятий, позволяющих более эффективно

контролировать течение РА и других аутоиммунных заболеваний. В этом плане изолированная клиничко-лабораторная и инструментальная оценка эффективности инновационных терапевтических подходов и стратегии позволяет оценить преимущество их применения в клинической практике и определить возможные риски. Однако возможность широкого внедрения более современных подходов в реальной клинической практике в большой степени определяется экономическим потенциалом системы здравоохранения. Действительно в этом аспекте, обоснованный оптимизм ревматологов, связанный с высокой эффективностью применения современных БПВП, прежде всего МТ (парентерально) и ЛЕФ, и по особым показаниям - ГИБП в рамках стратегии Т2Т наталкивается на высокую стоимость указанных инновационных препаратов. Более чем 10-кратная разница в затратах на применение современных БПВП и ГИБП, а также неоднородность широко применяемых в терапии РА БПВП (МТ, ЛЕФ, сульфасалазин, плаквенил) по эффективности/переносимости и экономической доступности, диктует необходимость с особой тщательностью оценивать надобности применения как БПВП, так и ГИБП в клинической практике [24,38,56,147,152].

В этом аспекте, среди существующих малоизученных вопросов. присутствие которых создают определенные трудности в реализации основных принципов и рекомендаций стратегии Т2Т в практической ревматологии, экономический вопрос приобретает все большее значение [29,147,152]. Данные литературы показывают, что в процессе практической реализации активной контролируемой противовоспалительной терапии у больных РА, основанной на принципах стратегии Т2Т, решение вопроса о том, каким образом определять показания для выбора того или иного БПВП и ГИБП, на сегодняшний день не может решаться без учета экономических возможностей [25,56,152].

Показано, что изучение комплекса вопросов, связанных с проблемой имплементации стратегии Т2Т в клинической практике, требует не только

более детальных исследований, направленных на анализ и оценку клинико-иммунологической и инструментальной эффективности новой стратегии в терапии РА, но и одновременной оценкой экономической целесообразности стратегии Т2Т в практической ревматологии, в плане оптимизации затрат, достигаемой на основе результатов ФЭК исследований [25,152].

В целом, на сегодняшний день вопрос о том, каким образом определить показания для выбора того или иного БПВП или ГИБП в рамках стратегии Т2Т не может решаться без учета экономических возможностей. В этом плане установлено, что наиболее адекватный подход, позволяющий учесть как клиническую эффективность того или иного препарата (или терапии), так и необходимые для проведения терапии затраты, получил название клинико-экономического анализа [24,37,147]. В РФ и большинстве страна СНГ все расходы, связанные с применением ГИБП, которые, наряду с МТ являются одним из ключевым компонентом в стратегии Т2Т, лежат на бюджете здравоохранения, имеющего значимые ограничения для проведения дорогостоящих методов терапии [25,56]. Отсутствие ГИБП в фармацевтическом рынке РФ в определенной степени ограничивает адекватную терапию пациентов с высокоактивными и резистентными формами РА и препятствует широкому внедрению рекомендаций стратегии Т2Т в клинической практике. Нерешенные вопросы в проблеме выбора наиболее целесообразного подхода на применение существующих средств в терапии пациентов с РА в настоящее время не возможно решить без проведения клинико-экономического анализа.

В процессе активной противовоспалительной терапии больных РА, основанной на принципах стратегии Т2Т, часто создается ситуация, когда возникает необходимость в смене как БПВП, так и ГИБП с учетом эффективности/безопасности/стоимости выбранного препарата. Можно предположить, что в настоящее время назрела настоятельная необходимость рассмотреть применение как БПВП, так и ГИБП в терапии РА через призму экономической целесообразности.

В зарубежных исследованиях клинико-экономический анализ и оценка эффективности, направленный на поиск наиболее экономически оправданных терапевтических схем лечения РА последние годы являются объектом интенсивного изучения, где авторы всесторонне анализируют результаты как клинических исследований, так и существующих регистров [38,195]. В РФ и других странах СНГ подобные исследования не проводились, что диктует необходимость специального изучения эффективности основных БПВП и ГИБП на основе клинико-экономического анализа.

В заключение хотелось бы отметить, что, несмотря на достигнутые большие успехи в вопросах фармакотерапии РА, основанной на стратегии T2T, присутствуют ряд дискуссионных вопросов, наличие которых актуализирует проблемы широкой имплементации новой стратегии в практической ревматологии и требуют дальнейшего исследования:

а) существующих трудностей в ранней диагностики РА, оценки активности заболевания и эффективности проводимой терапии; б) необходимости в дальнейшем оптимизации тактики применения МТ, ЛЕФ и ГИБП; в) низкой приверженности пациентов с РА к лечению; г) открытости вопроса об экономической целесообразности применения не только ГИБП, но и современных БПВП в терапии РА в рамках стратегии T2T.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В настоящее исследование были включены 79 больных с достоверным развернутым РА (длительность заболевания >12 мес) и 25 с ранним РА (длительность заболевания <12 мес), проходивших стационарное лечение и в дальнейшем наблюдавшихся в ревматологическом отделении Городского медицинского центра № 2 (ГМЦ №2 - клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино) г. Душанбе в период с 2017 по 2019 годы. Объектом исследования стали больные с ранним РА (n=25) и развернутым РА (n=79). Разработанный нами протокол исследования представлен на рис.1.

В начальном этапе исследования в качестве основных критериев включения пациентов основной группы были отобраны: письменное согласие пациента, достоверный диагноз как ранний (по критериями ACR/EULAR 2010 г.) [32], так и развернутый РА (ACR (1987 г.) [177], способность пациента соблюдать процедуры протокола исследования.

Критериями включения пациентов в исследования являлись:

1. Достоверный диагноз РА;
2. Наличие факторов неблагоприятного прогноза: серопозитивность, высокая активность и присутствие висцеральных проявлений РА;
3. II и III степени воспалительной активности заболевания (DAS28>3,2).

Критериями исключения являлись:

1. I степень активности РА;
2. прием МТ и ЛЕФ до момента включения пациента в исследование;
3. инфекционные заболевания в стадии обострения;
4. выявление маркеров вирусных гепатитов В и С, беременность и грудное вскармливание;
5. наличие декомпенсированного ХСН, нарушений мозгового кровообращения и других тяжелых сопутствующих заболеваний.

заболеваний. В группе развернутого РА вошли 79 (75,9% из общего количество обследованных больных), которым диагноз заболевания впервые был верифицирован по критериям ACR, 1987 г. [177] при стационарном обследовании пациентов в клинике пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им Абуали ибни Сино (на базе ревматологического отделения ГМЦ №2 г. Душанбе)

В группе раннего РА были включены 25 (24,5% из общего числа обследованных лиц) у которых продолжительность суставного синдрома воспалительного характера не превышало 12 мес (с момента дебюта), которым диагноз заболевания впервые был верифицирован с помощью диагностических критериев ACR/EULAR, 2010 г. [32], также в клинике пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им Абуали ибни Сино в период с 2016 по 2018 гг.

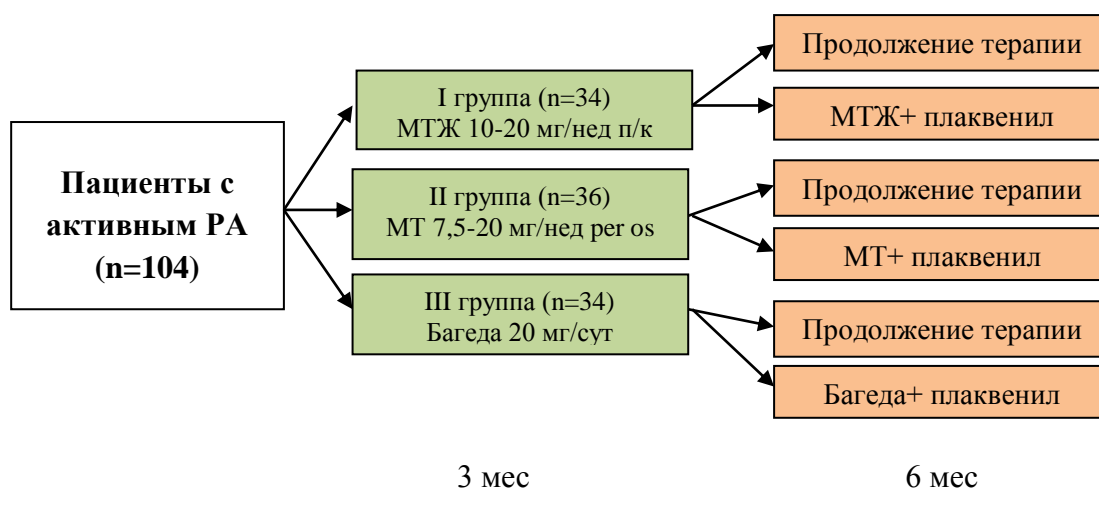


Рис. 1. Протокол исследования.

Общая клинико-иммунологическая характеристика больных с РА в соответствии с классификацией заболевания, принятой на заседании пленума Ассоциации ревматологов России (АРР) (2007г.) [124], представлена в табл.1.

В момент включения пациентов в исследования диапазон колебания возраста больных РА составило от 22 до 66 лет (средний возраст – 53,4±2,6 года). Из общее количество обследованных пациентов (n=104) подавляющее

большинство составили женщины среднего возраста (82,7%), что в целом соответствует данным литературы о гендерские особенности РА [9,124].

Таблица 1

Исходная клиничко-иммунологическая характеристика больных с РА (n=104), (Me 25q;75q)

Показатели	Число больных (n=104)
Пол, м/ ж, n (%)	18 (17,3)/ 86 (82,7)
Возраст, годы	53,4 [22;66]
Длительность заболевания < 12 мес, n (%)	25 (24,1)
Длительность заболевания > 12 мес, n (%)	79 (75,9)
Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), %	7,7/24,1/66,3/1,9
ФК (I, II, III, IV), %	11,8/55,7/27,7/4,8
DAS28, баллы	5,4 [4,1;6,2]
SDAI	36,4 [16,2;37,6]
CDAI	29,8 [16,2;35,3]
HAQ, баллы	1,7 [1,1;2,18]
Индекс тяжести РА	6,8 [4,4; 9,6]
IgM РФ + , n (%)	86 (82,5)
АЦПП +, n (%)	69 (89,3)
СРБ, мг/л	16,5 [8,0;32,5]
Степень активности (II, III), n %	41 (39,6)/63 (60,4)
Системные проявления, n (%)	60 (57,6)

Примечание: ФК-функциональный класс; СРБ-С-реактивный белок; РФ-ревматоидный фактор; АЦПП-антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Среди больных с ранним РА преобладали пациенты с I и II рентгенологические стадии заболевания. Подавляющее большинство пациентов с ранним РА имели невысокие ФК и у них олигоартрит имело место у 4 (16%), полиартрит - у 21 (84%).

С целью диагностики, идентификации и динамики висцеральных проявлений РА, на фоне активной противовоспалительной терапии, использовали общепринятые методы диагностики.

Среди обследованных пациентов (n= 104) присутствие системных проявлений РА были верифицированы в целом у 57,6% больных. При этом было выявлено тесная ассоциативная взаимосвязь между частотой встречаемости висцеральных проявлений и активности РА (табл. 2).

Таблица 2

Частота висцеральных проявлений РА у обследованных пациентов (n =104) к началу исследования в зависимости от степени воспалительной активности

Степень активности	Форма заболевания		Общее число больных	
	С поражением суставов	С висцеральными проявлениями	абс.	%
II	26	15	41	39,4
III	34	29	63	61,6
Всего	60	44	104	100

Данные представленные в табл. 2 показывают, что среди пациентов со второй степенью активности РА висцеральные проявления заболевания встречались довольно часто и в целом были выявлены у 36,5% больных и у большинства (8) они были многочисленными (от 2 до 4 различных висцеральных проявлений одновременно).

При третьей степени активности воспалительного процесса у 45,8% обследованных пациентов с РА имели место системные проявления заболевания, и у больных данной категории они были не только многочисленными но и стойкими. У большинства пациентов с ранним РА регистрировался вариант РА без висцеральных проявлений. У небольшой части больных с ранним РА имели место ряд симптомов системного характера, такими как: стойкое повышение температуры тела (лихорадка субфебрильного характера), полиаденопатия, полиамиотрофия и анемия.

Из 25 пациентов с ранним РА серопозитивными по IgM РФ и АЦЦП были соответственно 16 (64%) и 20 (80%) обследованных.

Подавляющее большинство пациентов с развернутым РА страдали серопозитивным РА по IgM РФ и АЦЦП (83,4 и 89,5% соответственно) (табл.1). Среди обследованных пациентов (n =104) полиартикулярный вариант течения РА имело место у 92,2%, олигоартикулярный вариант – у 7,8% обследованных. Среди обследованных пациентов с РА, висцеральные проявления заболевания (РА с системными проявлениями) имели место - у 44 (57,6%) больных. У всех обследованных пациентов имели место умеренной – у 39,6% ($3,2 < DAS28 < 5,1$) и высокой степени – у 63,4% ($DAS28 > 5,1$) активности РА по индексу DAS28-СОЭ.

По данным рентгенографии периферических суставов, в основном при рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп и согласно диагностических критериев **Stein broker** I, II, III и IV рентгенологические стадии РА были установлены соответственно у 8 (7,7%), 25 (24,1%), 69 (66,3%) и 2 (1,9%) обследованных пациентов.

Представленные результаты показывают, что у подавляющего большинство пациентов с РА (68,2%) суставной синдром носил эрозивный характер.

Экстраартикулярные (висцеральные) проявления РА имели место у 44 (57,6%) обследованных пациентов. В качестве висцеральных проявлений РА были идентифицированы: анемический синдром (анемия хронического воспаления) ($Hb < 100$ г/л), серозиты (плеврит, перикардит – преимущественно адгезивного характера), фебрильная лихорадка, похудание, увеличение периферических лимфатических узлов, ревматоидные узелки (РУ) и нейропатии периферического характера.

2.2. Методы исследования

Исследования проводились в клинике пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино (на базе отделение ревматологии ГМЦ №2, г. Душанбе) в период с 2017 по 2019 гг. Все обследованные пациенты с РА осматривались лично автором данной диссертационной работы в качестве соискателя кафедры. Обследование в стационаре

проводилось при включении больного в исследование и далее на этапах наблюдения – ежемесячно в течение 12 мес. На каждом этапе наблюдения объектами анализа и оценки являлись общепринятые клинико-лабораторные показатели, отражающих как активности РА, так и эффективности проводимой терапии. В соответствии с клиническими рекомендациями АРР (2010 г.) и с учетом протоколу настоящего исследования с целью выявления особенности суставного синдрома и оценки функционального состояния внутренних органов (направленный на идентификации системных проявлений заболевания), всем пациентам проводилось комплексное обследование с применением стандартных современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, применяемых в практической ревматологии [9,22,124].

В контрольную вошли 40 здоровых лиц в возрасте от 26 до 66 лет (средний возраст $53,2 \pm 3,4$ года) (28 женщин и 12 мужчин), без патологии внутренних органов

2.2.1. Клиническое исследование

В соответствии с поставленными задачами и протоколу исследования всем пациентам как с ранним, так и с развернутым РА исходно (в момент включения больного в исследование) и в динамике проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов, применяемых в практической ревматологии.

В начальном этапе исследования после установление достоверного диагноза РА (по критериям АCR, 1987г. и АCR/EULAR, 2010 г.) у обследованных больных были анализированы и оценены: а) клинические особенности суставного синдрома; б) анамнестические данные о характера проводимой терапии (прием препаратов симптоматического ряда и БПВП) до включения пациента в данное исследование.

С целью оценки характера и выраженности суставного синдрома использовались следующие общепринятые в практической ревматологии количественные показатели:

а) суставной индекс в сокращенном варианте (анализ и оценка наличие болезненности и припухлости в 28 суставах – в системе индекса DAS28);

б) интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), которая является общепринятым международным инструментом в практической ревматологии для оценки интенсивности болевых ощущений в суставах (ВАШ представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см – 100 мм, по которой пациент самостоятельно отмечает степень интенсивности боли в мм) [9,124];

в) общий счет болезненных и воспаленных (припухших) суставов (ЧБС, ЧВС);

г) Продолжительность утренней скованности (УС, в мин).

С целью количественной оценки активности РА использовался индекс DAS28, который в настоящее время приобрел широкое практическое применение в качестве основного международного инструмента для определения степени активности ревматоидного процесса [123,124]. Составляющими параметрами индекса DAS28 являются: ЧБС и ЧВС из 28 (плечевых, локтевых, лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных), СОЭ (или СРБ), ВАШ. В целом индекс DAS28 вычисляется по результатам исследований 28 суставов и по формуле: $DAS28 = 0,56 \times (ЧБС) - 0,28 \times (ЧПС) + 0,7 \times \ln (СОЭ) + 0,014 \times ВАШ$. В процессе всестороннего анализа и оценке полученных значений индекса DAS28, активность РА классифицировалась следующим образом: ремиссия ($DAS28 < 2,6$), низкая ($2,6 < DAS28 < 3,2$), умеренная ($3,2 < DAS28 < 5,1$) и высокая ($DAS28 > 5,1$).

Функциональные классы – ФК (согласно новой классификации РА) I, II, III и IV установлены соответственно у 11,8, 55,7, 27,7 и 4,8% обследованных больных.

С целью получения информации о проводимой ранее медикаментозной терапии (до момента включения пациента в настоящее исследование) были тщательно проанализированы и оценены: а) анамнестические данные; б)

результаты изучения амбулаторных и стационарных картах пациентов. В этом плане были получены подробную информацию по следующим направлениям: а) длительность заболевания; б) продолжительность приема, дозы, эффективность, побочные эффекты и причины отмены основных классов противоревматических препаратов – НПВП, ГК и БПВП.

Частота назначения и дозировки, как НПВП и ГК, так и препаратов патогенетической терапии РА (БПВП), обследованным пациентам до первой госпитализации в клинику представлены в табл. 3.

Данные представленные в табл. 3 показывают, что подавляющее большинство пациентов практически в постоянном режиме принимали НПВП (в основном неселективных: диклофенак, индометацин, ибупрофен).

Таблица 3

Режим приема и дозировки противовоспалительных препаратов у обследованных пациентов с РА до первой госпитализации (n=104)

Препарат		Число больных (%)	Диапазон суточных доз (мг)	Наиболее длительно применявшаяся доза (мг)
ГК (преднизолон) - курсами		17,3	2,5 - 10	7,5
ГК (преднизолон) - постоянно		11,5	5 - 10	5
БПВП	Сулфасалазин	6	1500-2000	1500
	Делагил	4	200-400	200
	Плаквенил	5	200 - 400	200
НПВП	Диклофенак	22	50 - 150	100
	Нимесулид (Найз)	48	100 - 200	100
	Ибупрофен	28	200 - 600	400
	Индометацин	6	25 - 100	50

Глюкокортикостероиды перорально (преимущественно метипред), периодически курсами в дозе < 10 мг/сут принимали 18 больных (17,3%) с развернутым РА, которым ГК были назначены за долго до включение данной категории больных в наше исследование. В то же время БПВП

обследованным больным назначались очень редко, всего - 14,4% пациентам. Все больные, которые принимали в качестве БПВП МТ и ЛЕФ и ГК в постоянном режиме и в больших кумулятивных дозах (> 10 мг/сут), были исключены из дальнейшего наблюдения.

Из табл. 3 обращает на себя внимание частота применения БПВП. Эти препараты обследованным пациентам назначались в единичных случаях. Только 15 (14,4%) обследованных пациентов БПВП принимали нерегулярно, в основном делагил, плаквенил и сульфасалазин, из-за чего эти больные были объединены в одну группу.

В целом анализ и оценки данных о проводимой медикаментозной терапии до момента включения пациентов в настоящего исследование показывают, что пациенты с РА в основном принимали НПВП и ГК и довольно редко БПВП, что в корне противоречит современным взглядам на терапию РА [124].

Основными инструментами для оценки эффективности проводимой противовоспалительной терапии на всех этапах исследования являлись: а) индексы CDAI, SDAI; б) критерии EULAR [157,199], основанные на динамику DAS28-СОЭ; в; критерии ACR 20/50/70% [160], учитывающих процент уменьшения (на 20%/50%/70%) по сравнению с исходным, основных клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА (ЧБС, ЧВС, ВАШ, СОЭ, СРБ).

На фоне проводимой терапии с целью верификации состояния клинической ремиссии применялись: а) критерии EULAR (DAS28 $<2,6$); б) критерии ACR/ EULAR, 2011 г. (ремиссия считается когда: ЧБС <1 , уровень СРБ <1 мг/л, ВАШ < 10 мм, SDAI $<3,3$).

2.2.2. Методы лабораторно-инструментальных исследований

На всех этапах исследования (исходно и далее через 3, 6 и 12 мес) всем пациентам проводились комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Наряду с общепринятыми в клинической практике методов исследования, включающих общий анализы крови и мочи

в динамике (при каждом визите пациента – практически ежемесячно), объектами количественного анализа и оценки являлись следующие лабораторные показатели активности ревматоидного процесса: гемоглобин, СОЭ, общий белок и белковые фракции, фибриноген, серомукоид, СРБ и биохимические параметры крови с определением: общего холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, креатинина, трансаминазы.

Общеклинические и биохимические исследования проводились унифицированным методом в биохимической лаборатории ГМЦ №2, г. Душанбе (зав. к.б.н. Амонов Б.Д.).

У обследованных пациентов спектр иммунологическое исследования включало определение содержания: а) РФ (по реакции латекс-агглютинации); б) АЦЦП (иммуноферментным методом); в) СРБ (в мг/л, методом латекс-агглютинации – ООО «Ольвекс-диагностикум, РФ»); г) показателей гуморального иммунитета: IgA, IgM, IgG – в мг/% (методом радиальной иммунодиффузии по Манчини); д) ФНО а и ИЛ 6 (в пг/мл – методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест систем ЗАО «Вектор-Бест», РФ); е) ряд показателей клеточного иммунитета (CD4+, CD8+ в %, методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077, Histopaque, «Sigma», США).

Иммунологические исследования проводились в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории ТГМУ им. Абуали ибни Сино (зав.?).

У обследованных пациентов инструментальное исследование включало: а) рентгенография кистей и дистальных отделов стоп и по показаниям рентгенография крупных суставов (с целью определение рентгенологических стадии РА); б) рентгенологическое исследование органов грудной клетки УЗИ органов брюшной полости (всем обследованным больными); в) ЭКГ и по показаниям ЭхоКГ; г) по показаниям МРТ суставов и внутренних органов.

С целью анализа и оценке функционального статуса и тяжести состояния пациентов с РА применялись; а) короткая версия Станфордской

шкалы оценки здоровья – Health Assessment Questionnaire (HAQ), которая включает 30 вопросов, отражающихся функциональной активности пациента, сгруппированных в 8 шкал по 2 – 3 вопроса в каждой; б) индекс тяжести (ИТ) РА. Данный индекс по полуколичественному методу (0 – 3 балла) требует анализа и оценке следующих параметров: рентгенологические изменений, ФК пациента и общепринятых клинико-лабораторных параметров, отражающих активности РА – ЧВС, индекс Ричи, уровень СОЭ и гемоглобина [124]. Максимальное значение ИТ РА при анализе и бальной оценке указанных параметров может составлять 12 баллов.

2.2.3. Методические основы проведения фармакоэкономического исследования медикаментозной терапии РА в рамках стратегии Т2Т

С целью оптимизации активной противовоспалительной терапии РА, основанной на принципах стратегии Т2Т проводили ФЭК исследования с использованием методологии, направленные на оценку клинической и экономической эффективности лечения.

В процессе ФЭК исследований в качестве основных направлений были выделены: а) анализ и оценка ассортимента лекарственных препаратов и объемов их потребления для активной противовоспалительной терапии РА; б) анализ эффективности и безопасности БПВП (МТ, ЛЕФ, плаквенил), НПВП и ГК; в) анализ «затраты-эффективность» [25].

В процессе ФЭК исследования применение БПВП, ГК и НПВП в активной контролируемой противовоспалительной терапии РА, на основании рандомизированных клинических исследований и регистров пациентов в качестве наиболее информативных параметров оценки эффективности проводимой терапии, необходимые для ФЭК анализа были отобраны: а) критерии ACR 20/50/70, учитывающих процент уменьшения (на 20%/50%/70%) по сравнению с исходными данными, основных клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА (ЧБС, ЧВС, ВАШ, СОЭ, СРБ) [??]; б) Количество пациентов (%), достигших состояния клинической ремиссии согласно критериям индекса DAS28 ($DAS28 < 2,6$) [??].

Фармакоэкономическое исследование проводилось методом моделирования тактики применения современных БПВП (МТ, ЛЕФ, плаквенил), ГК (метипред) и НПВП (в основном диклофенак и нимесулид - нимез) в рамках стратегии Т2Т с определением показателя затратной эффективности сравниваемых препаратов. С целью идентификации наиболее рациональной схемы лечения РА, основанной на принципах стратегии Т2Т проводили ФЭК анализ «затраты-эффективность», результаты которого позволяют установить необходимые затраты на достижение единицы эффективности – cost-effectiveness ratio – CER: $CER = C/E_t$, где C – стоимость терапии, сомони., E_t – эффективность терапии.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica-10» фирмы StatSoft Inc. 1984-2012 г., включая методы параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее значение и s – стандартное отклонение. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп применяли критерий Манна-Уитни, при связанных выборках – критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медиана (Me) с интерквартильным интервалом 25 – 75 процентиль [25Q; 75Q]. Корреляционный анализ проводили с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА III

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕТОТРЕКСАТА И ЛЕФЛУНОМИДА (БАГЕДЫ) У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В УСЛОВИЯХ ТЩАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ, ОСНОВАННОМ НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ T2T

3.1. Оценка эффективности применения классификационных критериев РА – ACR/EULAR 2010 г., индекс SDAI и обучение пациентов в Школе здоровья - «Ревматоидный артрит» в реальной клинической практике

В процессе внедрения принципов основных рекомендаций современной фармакотерапевтической стратегии РА – T2T в практической ревматологии были идентифицированы ряд факторов, наличие которых затрудняет широкое внедрение новой терапевтической стратегии РА в практической ревматологии. Среди указанных факторов наиболее важными считаются: а) существующие трудности в ранней диагностики РА, объективная оценка активности заболевания, эффективности проводимой терапии и, что особенно важно верификации состояния клинической ремиссии ; б) низкая приверженность больных РА к лечению [38,55,56,147,234].

В стратегии T2T ранняя эффективная и более агрессивная тактика лечения заболевания (в пределах «окно возможности») с широким применением современных БПВП (MT, ЛЕФ) и ГИБП является общепризнанным принципом новой стратегии лечения РА [10,74,162,273]. В этой связи ранняя диагностика РА в рамках стратегии T2T приобретает особый статус и играет решающую роль в достижении конечной цели новой стратегии - состояния НАЗ/ремиссии.

С другой стороны результаты многолетнего изучения широкого спектра вопросов в рамках "концепции раннего артрита" свидетельствуют о том, что ранняя стадия РА является тем критическим периодом, когда ранняя

активная и/или агрессивная противовоспалительная терапия в рамках стратегии T2T позволяет положительно модифицировать клиническое течение РА и замедлить или остановить прогрессирование заболевания [112,263,271]. В результате радикально изменяется не только характер течения РА, но происходит существенное улучшение отдаленных исходов заболевания [112,168,256].

В этой связи, ранняя диагностика РА в рамках реализации основных принципов стратегии T2T в клинической практике приобретает первостепенное значение. Однако в реальной клинической практике, с одной стороны отсутствие по-настоящему патогномичных признаков и выраженная вариабельность первичных симптомов и вариантов дебюта РА, а с другой неэффективность общеизвестных диагностических критериев ACR (1987 г.) в диагностике раннего РА, серьезным образом затрудняют раннюю диагностику заболевания [47].

С учетом вышеизложенного в 2010 г. ACR совместно с экспертами EULAR были представлены новые классификационные критерии РА - критерии ACR/EULAR, 2010 г., основополагающими положениями которых являются тщательный анализ и оценка: а) количества пораженных суставов; б) серологических маркеров заболевания (РФ, АЦЦП); в) продолжительность выявленных симптомов; г) острофазовых показателей воспаления (скорость оседания эритроцитов - СОЭ, С-реактивный белок - СРБ) [47].

Большинство исследователей отмечают, что одним из основных достоинств критериев ACR/EULAR, 2010 г. является их практическая направленность в отношении верификации диагноза, как основного инструмента с целью обоснования ранней агрессивной терапии заболевания [22,47]. Практические результаты тестирования классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в реальной клинической практике продемонстрировали высокую чувствительность в ранней диагностике РА и новые критерии за короткий промежуток времени получали всеобщее признание [47,123].

Из общего числа пациентов, которые были включены в настоящего исследования (n=104), диагноз ранний РА по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики с учетом диагностических критериев ACR/EULAR, 2010 г. был установлен у 25, при продолжительности заболевания не более 6 мес.

С учетом основных диагностических позиций ACR/EULAR (2010 г.), направленных на раннюю диагностику РА, нами последовательно были решены следующие задачи: а) активный поиск и идентификация упорно болезненных и, что особенно важно, воспалённых суставов; б) выделение наиболее отличительных особенностей установленного суставного синдрома; в) определение степени позитивности обследованных пациентов с предполагаемым диагнозом РА по РФ и АЦЦП; в) установление длительности синовита и/или продолжительности "ревматоидного анамнеза"; г) определение и оценка значения "острофазовых параметров воспаления", прежде всего СОЭ и СРБ.

После решение поставленных задач и целенаправленного анализа и оценки полученных результатов, согласно представленным требованиям новых классификационных критериев, диагноз раннего РА считали верифицированным лишь у тех категории больных у которых количество баллов составил 6 из 10 возможных по основным диагностическим позициям диагностических критериев ACR/EULAR, 2010 г.

В ходе клинической апробации новых диагностических критериев раннего РА первоначально вели поиск и идентификацию наиболее отличительных особенностей выявленного суставного синдрома. Полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что наиболее отличительными особенностями суставного синдрома в дебютном этапе РА являются воспалительное поражение мелких суставов кистей и плюснофаланговых суставов стопы, а также стойкость или резистентность синовита к противовоспалительной терапии.

После всестороннего анализа и оценки суставного синдрома в качестве очередного объекта исследования у обследованных пациентов с предполагаемым диагнозом РА нами было выбрано определение нозологической принадлежности выявленного воспалительного суставного синдрома с помощью таких современных и высокоспецифических лабораторных биомаркеров как РФ (аутоантитела IgA -, IgM-, IgG- классов, реагирующих с Fc-фрагментом IgG) и АЦЦП. Полученные в этом аспекте результаты показывают, что в отличие от РФ подавляющее большинство обследованных больных (84,0%) продемонстрировали высокую позитивность по АЦЦП, что в значительной степени превышало аналогичные данные в отношении РФ (слабопозитивность у 56% обследованных больных) и укрепляет позиции АЦЦП, как одного из самых высокоспецифических биомаркеров РА.

В процессе всестороннего анализа и оценки значения общеизвестных и многочисленных показателей "острой фазы воспаления" у обследованных пациентов (n=25) было установлено, что количество больных у которых уровень СРБ, определенный с помощью высокочувствительного метода (латекс агглютинации), и СОЭ не превышали нормальные значения указанных параметров, было малочисленным и составил около 16% от общего количества обследованных больных РА. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что, несмотря на многочисленность лабораторных показателей, отражающих активность воспалительного процесса (так называемых показателей «острой фазы воспаления»), исследование содержания СРБ **с помощью** современных высокочувствительных методов (латекс-агглютинации и др.) и СОЭ в динамике, по-прежнему сохраняют свои позиции, как ценные параметры в ранней диагностике РА. ЁУ

Таким образом, результаты тестирования новых классификационных критериев РА (ACR/EULAR, 2010 г.), которые разрабатывались с прицелом на раннюю диагностику заболевания и, что особенно важно, своевременную идентификацию пациентов, нуждающихся в раннем назначении современных

БПВП и/или ГИБП, в реальной клинической практике свидетельствуют не только о высокой информативности, но и чувствительности классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в верификации диагноза РА в дебютном этапе заболевания. С другой стороны, средняя продолжительность "ревматоидного анамнеза" среди пациентов с ранним РА составила – $4,5 \pm 1,2$ мес, что также подтверждает высокую чувствительность диагностических критериев ACR/EULAR (2010 г.) в реальной клинической практике.

По данным современных исследователей у пациентов с РА активность заболевания является ключевым фактором в определении как объема, так и интенсивности противовоспалительной терапии [47,48,93,183]. В стратегии T2T состояния НАЗ/ремиссии считается конечной цели лечения, что диктует необходимости тщательного мониторинга активности иммуновоспалительного процесса на фоне проводимой терапии [47,80,93,157].

Тщательный анализ и объективная оценка степени активности ревматоидного процесса, который играет ключевую роль в оценке тяжести заболевания, занимает центральное место на всех этапах ведения пациентов с РА [22,124]. Полученные ранее результаты в нашей клинике [12,62,123,183] и данные литературы свидетельствуют о том, что у больных РА присутствие и тяжесть ведущих, как клинических (суставной синдром, широкий спектр висцеральных проявлений, индикаторы неблагоприятного прогноза), так и инструментальных проявлений заболевания имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с длительностью и кумулятивный эффект хронического аутоиммунного воспалительного процесса [62,123,183]. По данным современных исследователей у пациентов с РА активность заболевания является ключевым фактором в определении как объема, так и интенсивности противовоспалительной терапии [47,48,93,183]. Более того, признание состояния НАЗ/ремиссии конечной целью современной фармакотерапевтической концепции РА в рамках стратегии T2T еще больше

актуализирует комплекс вопросов, связанных с объективной и динамичной оценкой активности заболевания [9,22,124].

В процессе выполнения данного исследования нами была поставлена задача оценить значения индекса - SDAI у пациентов с активным РА. Суммарное значение индекса SDAI в среднем у обследованных нами пациентов (n=104) составил $36,4 \pm 2,3$ (18,2-44,8) баллов. При этом по индексу SDAI если состояние высокой активности РА был верифицирован у 60 (57,6%) обследованных больных, то у остальных части пациентов – 44 (42,4%) параметры указанного индекса соответствовали умеренной степени активности заболевания. При параллельной оценки активности РА по индексу DAS28-СОЭ, средний уровень данного индекса у обследованных больных в целом составил $5,7 \pm 1,2$ балла (4,1-6,2). По индексу DAS28-СОЭ III и II степени активности РА были установлены соответственно у 63 (60,4%) и 41 (39,6%) обследованных пациентов. В целом полученные в этом плане результаты свидетельствуют о тесной ассоциативной взаимосвязи индексов DAS28-СОЭ и SDAI, хотя число больных с высокой активностью РА несколько реже наблюдалось при использовании индекса SDAI. Подобная закономерность нами была зарегистрирована и при сравнительной оценки эффективности проводимой активной противовоспалительной терапии и верификации состояния НАЗ/ремиссия у больных активным РА.

Представленные результаты и данные других исследователей показывают, что предложенный экспертами EULAR упрощенный индекс активности болезни - SDAI (разработанный на базе индекса DAS28) отличается простотой вычисления, достоверно коррелирует как с индексом DAS28, так и с другими общеизвестными клинико-лабораторными параметрами активности РА (СРБ, СОЭ) и требует широкого внедрения в практической ревматологии в качестве информативного инструмента с целью проведения качественного мониторинга активности РА и, что особенно важно, эффективности проводимой терапии.

Среди существующих вопросов, наличие которых актуализирует широкую имплементацию стратегии Т2Т в клинической практике особое место занимает приверженность пациентов с РА к лечению, особенно к терапии БПВП.

В процессе имплементации основных принципов стратегии Т2Т в реальной клинической практике было замечено, что ожидать хорошего эффекта от проводимой терапии в условиях тщательного контроля без тесного союза ревматолога и пациента не представляется возможным [47].

С учетом вышеизложенного в начальном этапе настоящего исследования нами были проанализированы и оценены состояние приверженности пациентов с РА к лечению, которым ранее (до момента включения в настоящее исследование) рекомендовался длительный прием БПВП (кроме МТ, ЛЕФ).

С целью получения информации о проводимой ранее медикаментозной терапии (до момента включения пациента в настоящее исследование) были тщательно проанализированы и оценены: а) анамнестические данные; б) результаты изучения амбулаторных и стационарных карт пациентов. В этом плане были получены подробную информацию по следующим направлениям: а) длительность заболевания; б) продолжительность приема, дозы, эффективность, побочные эффекты и причины отмены основных классов противоревматических препаратов – НПВП, ГК и БПВП.

Частота назначения и дозировки, как НПВП, так и препаратов патогенетической терапии РА (БПВП), обследованным пациентам до первой госпитализации в клинику представлены в табл. 3.

У данной категории пациентов с РА нами были проанализированы и оценены приверженность к лечению БПВП. С этой целью объектами анализа и оценки стали: а) продолжительность и регулярность приема препарата; б) общая продолжительность (число, мес) приема БПВП с вычислением его отношения к продолжительности "ревматоидного анамнеза" от момента верификации диагноза РА. Согласно существующим рекомендациям и

современным подходам к оценке приверженности больных к лечению [58, 101], степень приверженности больных РА к лечению БПВП определяли следующим образом: а) пациент был признан как приверженный к терапии БПВП, если он принимал назначенный препарат из группы БПВП регулярно (не менее 80% времени); б) к категориям частично приверженными пациентами к лечению были отнесены больные, которые принимали рекомендованный БПВП менее, чем 80% времени.

Среди обследованных нами пациентов с РА, подавляющее большинства (82,2%) были классифицированы как пациенты с низкой приверженности к терапии БПВП, которым эти препараты были назначены до первой госпитализации. Среди пациентов данной группы количество пациентов, приверженных к базисной терапии РА, в целом составило 8 (17,8 %) больных.

В целом, представленные результаты анализа и оценки приверженности больных РА к БПВП в момент включения пациентов в данное исследование однозначно свидетельствуют о присутствии низкой приверженности к терапии БПВП у подавляющего большинства пациентов (82,2%).

С учетом, с одной стороны присутствия низкой приверженности у подавляющего большинства пациентов с РА к лечению БПВП, с другой - необходимости активного и грамотного участия больных в свете имплементации стратегии Т2Т в реальной клинической практике, все обследованные пациенты в первые 1,5-2 недели пребывания в стационаре проходили полный курс обучения в рамках Школа здоровья "Ревматоидный артрит".

У пациентов I, II и III группы спустя 3 мес от начало терапии после обучения в Школа здоровья "Ревматоидный артрит" повторно были анализированы и оценены приверженность пациентов к терапии БПВП. В результате была установлено заметное увеличение число приверженных больных к лечению препаратов базисного ряда.

3.2. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения методжекта, метотрексата и багеды в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля, основанном на принципах стратегии Т2Т у больных активным РА

Согласно протоколу и дизайну настоящего исследования (рис. 2), а также и критерии включения больных к исследованию первоначально обследовались 244 пациентов с установленным диагнозом РА. В последующем были отобраны 104 пациентов, которые соответствовали критериев включения и исключения, разработанные для данной работы. для данной работы, объектом дальнейшего исследования стали 104 больных.

Общая клинико-лабораторная, иммунологическая и инструментальная характеристика обследованных пациентов с достоверным (по критериям ACR/EULAR, 2010 г.) ранним (n=25) и развернутым (по критериям ACR, 1987 г.; n=79) активным РА в соответствии с классификацией заболевания, принятой на заседание пленума APP РФ (2007 г.) представлена в табл. 1.

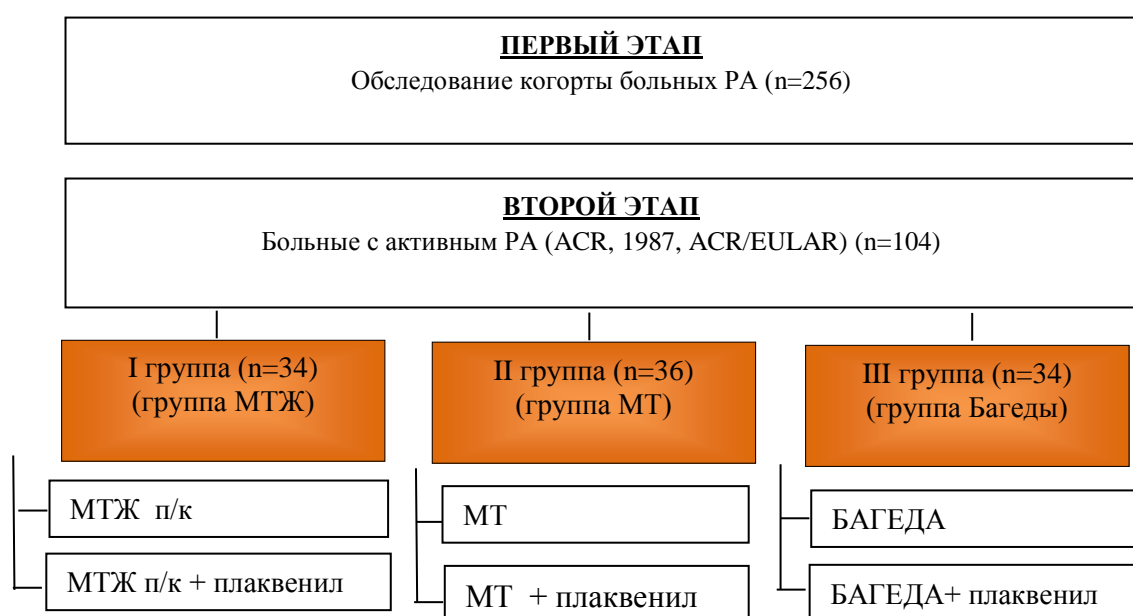


Рис. 2 . Дизайн исследования.

Средний возраст обследованных больных РА составил 53,4±3,8 лет, среди них было 86 (82,7%) женщины и 18 (17,3%) мужчин. Подавляющее большинство пациентов 93 (89,3%) страдали серопозитивным РА (по

АЦЦП). У 74 (71,05%) больных выявлялись эрозии в суставах (с учетом данных рентгенологического исследования и магнитнорезонансной томографии). Большинство пациентов имели II и III функциональный классы (ФК). Активность РА у большинства больных была высокой, индексы активности составили: disease activity score (DAS28-СОЭ=5,7±0,9), упрощенный индекс активности болезни (SDAI=30,6±1,8), клинический индекс активности болезни (CDAI=26,6±8,9). У 60 из 104 (57,6%) обследованных пациентов с РА отмечались различные системные проявления заболевания (табл. 2), среди которых наиболее часто встречались: аутоиммунная анемия, полимиотрофия, лимфоаденопатия, РУ и периферическая нейропатия.

У обследованных больных в рамках протокола данного исследования, помимо стандартных клиничко-лабораторных методов, с целью иммунологического мониторинга проводилось исследование следующих биомаркеров: СРБ, РФ, АЦЦП, ФНО а, ИЛ 6 и ряд показателей клеточного и гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, CD4+, CD8+).

Клиничко-лабораторные показатели активности РА и иммунологические параметры крови анализировались и оценивались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), затем на фоне проводимой терапии каждые 3 мес (через 3, 6 и 12 мес). С целью анализа и оценки динамики активности РА на фоне проводимой терапии применялись общепринятые клиничко-лабораторные параметры активности РА: оценка врачом интенсивности болевого синдрома по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), число болезненных суставов (ЧБС), число воспаленных суставов (ЧВС), СОЭ и СРБ. На всех этапах исследования активность РА и эффективности проводимой противовоспалительной терапии в рамках стратегии Т2Т оценивали с помощью индексов: DAS28-СОЭ, SDAI, SDAI а также ACR 20/50/70%.

С целью верификации состояния «клинической ремиссии» использовались: рекомендации EULAR (DAS28-COЭ<2,6) и новым критериям ремиссии ACR./EULAR (2011) [231]

Согласно требованиям критериев ACR (1995) противовоспалительная терапия у больных РА считается эффективной при достижении следующих результатов: а) уменьшение ЧБС и ЧВС не менее, чем на 20% по сравнению с исходными значениями; б) уменьшение не менее, чем на 20% 3-х из 5 следующих клиничко-лабораторных параметров активности РА: 1. оценка больным боли по ВАШ; 2) общая оценка пациентом болезни по ВАШ; 3) общая оценка болезни врачом по ВАШ; 4) оценка больным функционального состояния суставов по ВАШ; 5) СОЭ или СРБ.

При оценке и определении степени выраженности эффекта проводимой противовоспалительной терапии нами были использованы средние значения вышеперечисленных параметров активности РА. Кроме того, нами использовалась следующая градация выраженности эффекта проводимой противовоспалительной терапии сравнительно у пациентов I, II и III группы: а) "отличный эффект" - верифицируется при развитии ремиссии РА; б) "хороший" и "удовлетворительный" - при снижении степени активности заболевания с III до II или с II до I, в зависимости от степени уменьшения индекса DAS 28.

У обследованных пациентов I, II и III группы все анализируемые клиничко-лабораторные показатели активности РА исходно и в динамике регистрировались в специально разработанных картах.

Сравнительная общая характеристика больных РА, распределенных согласно протоколу настоящего исследования на 3 группы, представлена в табл. 4. Как следует из таблицы большинство больных с РА были женского пола, серопозитивные по РФ и АЦЦП, имели умеренную/высокую активность заболевания, II и III рентгенологические стадии, II ФК и умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала активной терапии. Все исследуемые группы были сопоставимы по всем клиничко-лабораторным и

инструментальным параметрам, характеризующих активность РА, давности заболевания, серопринадлежности и функциональному состоянию больных и статистически значимых различий между ними зарегистрировано не было.

В зависимости от характера и интенсивности проводимой терапии и согласно дизайну настоящего исследования, основанной на принципах стратегии T2T, все пациенты были распределены на следующее 3 групп: а) I группа – группа МТЖ (n=34); б) II группа – группа МТ (n=36); в) III группа – группа багеды (n=34). Пациентам I и II группы получали МТЖ (подкожно) и МТ (перорально) в стартовой дозе 7,5 мг/нед с быстрой эскалацией дозы препаратов до 20-25 мг/нед. В итоге I группы МТЖ 2,8, 18 и 6 больных получали 10,15,20 и 25 мг/нед МТЖ подкожно (еженедельно) и во II группы 4,10,19 и 4 больных получали соответственно 10, 15, 20 и 25 мг/нед МТ перорально (еженедельно); в) III группа (n=34) - пациенты, которым в качестве первого БПВП была назначена генерик ЛЕФ - багеда (Турция) по стандартной схеме: в первые 3 дня 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. Спустя 3 мес от начала активной терапии все пациенты I, II и III группы были распределены соответственно на две группы: а) ответившие на терапии МТЖ, МТ и багедой - эти больные продолжали получать прежнюю терапию; б) пациенты с неудовлетворительным эффектом, которым к терапии был добавлен второй БПВП - плаквенил в дозе 0,2 сут и ГК (метипред < мг/сут) при наличие высокой активности РА.

Пациенты I и II группы на следующей день (через сутки) после подкожной инъекции МТЖ или перорального приема МТ регулярно принимали фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед.

Обследованные пациенты за весь период наблюдения принимали НПВП в режиме по потребности и по особым показаниям (всего 18 больных с высокоактивными формами заболевания) ГК (преимущественно метипред, в дозе < мг/сут в преднизолоновом эквиваленте). В целом, **доля пациентов, принимавших дополнительно низкие дозы ГК** на момент начала исследования среди пациентов I, II и III группы составила 14%, 19,4% и

17,6% соответственно. Все пациенты I, II и III группы получали и терапию НПВП (преимущественно диклофенак и нимесулид) в общепринятых терапевтических дозах. Допускались прием любых БВПВ кроме МТ и ЛЕФ в анамнезе. В первые 1,5-2 недели стационарного пребывания все обследованные пациенты проходили полный курс обучения в рамках Школы здоровья "Ревматоидный артрит".

Таблица 4

Исходная клиническая характеристика пациентов I, II и III группы, (Ме 25-й; 75-й перцентили)

Показатель	I (n=34)	II (n=36)	III (n=34)
Пол, м/ж, n (%)	6 (17,6)/29 (85,3)	7 (19,4)/30 (83,1)	5 (14,7)/27 (79,4)
Возраст, годы	56,4 [24;66]	52,5[22;63]	52,2[226;58]
Длительность РА<12 мес, n (%)	10 (29,4)	7 (19,4)	8 (23,5)
Длительность РА>12 мес, n (%)	26 (76,4)	28 (77,6)	25 (73,5)
ФК (I, II, III, IV), %	4,1/18,3/9,3/1,6	3,9/19,8/10,1/1,7	3,8/17,5/8,3/1,5
HAQ	1,26 [0,56;1,42]	1,38 [0,64;1,52]	1,46 [0,58;1,68]
IgM РФ+, n (%)	29 (85,3)	27 (74,8)	30 (88,2)
A ЦЦП+, n (%)	33 (91,4)	31 (85,9)	29 (85,3)
DAS28, баллы	5,7 [4,2;7,1]	5,2 [3,9;6,4]	5,5 [4,4;5,8]
SDAI	30,6 [16,8;44,6]	29,8 [17,4;40,2]	29,4 [14,6;38,9]
CDAI	26,8 [18,2;36,4]	24,2 [13,6;35,8]	24,6 [15,1;34,6]
Степень активности (II, III),n (%)	14 (41,2)/20 (58,8)	12 (33,2)/24 (66,5)	15(44,1)/19 (55,9)
Системные проявления, n (%)	22 (64,7)	20 (55,4)	18 (52,9)

Согласно требованиям к внедрению основных принципов стратегии T2T в клинической практике у всех обследованных пациентов I, II и III группы регулярно – на всех этапах исследования (через 3, 6 и 12 мес) оценивалось характер и степень эффективности проводимой терапии с целью решение вопроса о тактики дальнейшего лечения пациента. В момент завершения исследования – через 12 мес были представлены итоговые результаты проводимой терапии. Результаты анализа и оценки общепринятых клинико-лабораторных параметров активности РА у

пациентов I, II и III группы в динамике на фоне активной терапии представлены в табл. 5, 6 и 7.

Полученные результаты, представленные в табл. 5, 6 и 7 показали, что в первые 3 мес терапии все 3 исследуемые схемы с применением МТЖ, МТ и багедой у пациентов I, II и III группы демонстрировали заметное снижение общепринятых клиничко-лабораторных параметров, отражающих активность РА (ВАШ, ЧБС, ЧВС, СОЭ и СРБ, серомукоид).

Однако полученные результаты при сравнительной оценке изучаемых клиничко-лабораторных параметров активности РА у пациентов I, II и III группы свидетельствуют о том, что наиболее яркая положительная динамика клиничко-лабораторных показателей активности РА к 3 мес терапии имеет место у пациентов I группы (на фоне прием МТЖ) (табл. 6) и наиболее худшая динамика - у пациентов III группы (на фоне приема багеды) (табл.7).

Таблица 5

Анализ и оценка клиничко-лабораторных показателей активности РА у пациентов I группы в динамике (Me 25q;75q, n=34)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	P
ВАШ, мм	80,0 [65,0;85,0]	55,0 [40,0;60,0]	35,0 [25,0;40,0]	10,0 [5,0;10,0]	<0,001
ЧПС	14,0 [6,0; 16,0]	10,0 [4,0; 12,0]	4,0 [2,0; 4,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ЧВС	20,0 [16,0;22,0]	14,0 [8,0; 14,0]	6,0 [4,0; 8,0]	2,0 [1,0; 2,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	45,6 [36,0; 54,0]	34,0 [25,0;35,0]	22,0 [16,0;28,0]	16,0[10,0;18,0]	<0,001
СРБ, мг/л	30,5 [20,0; 35,0]	24,0 [16,0;25,0]	15,0 [11,0;15,0]	5,5 [4,0; 8,0]	<0,001
Серомукоид, ед	0,55 [0,40;0,60]	0,35 [0,30;0,40]	0,30[0,18;0,32]	0,18[0,16;0,20]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана.

Из представленных данных в табл. 5-7 следует, что практически все изучаемые клиничко-лабораторные параметры активности РА у пациентов I и II группы к 3 мес терапии претерпели статистически значимую ($p < 0,05-0,01$) положительную динамику, то у пациентов III группы эти сдвиги были мало заметными. Большинство пациентов III группы демонстрировали

статистически значимые сдвиги указанных параметров активности РА спустя 6 мес от начала активной противовоспалительной терапии с применением багеды.

Таблица 6

Анализ и оценка клинико-лабораторных показателей активности РА у пациентов II группы в динамике (Ме 25q;75q, n=36)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	P
ВАШ, мм	75,0 [65,0;85,0]	55,0 [45,0;60,0]	30,0 [25,0;35,0]	10,0 [5,0;10,0]	<0,001
ЧПС	14,0 [8,0; 16,0]	10,0 [6,0; 12,0]	6,0 [4,0; 6,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ЧБС	20,0 [14,0;20,0]	16,0[10,0; 16,0]	8,0 [4,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	48,5 [35,0; 55,0]	32,0 [25,0;36,0]	20,0 [18,0;28,0]	16,0[12,0;20,0]	<0,001
СРБ, мг/л	32,5 [25,0; 35,0]	20,0 [18,0;24,0]	14,0 [12,0;16,0]	5,5 [4,0; 6,0]	<0,001
Серомукоид, ед	0,45 [0,40;0,55]	0,38 [0,32;0,40]	0,26[0,20;0,30]	0,16[0,12;0,20]	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана.

Полученная положительная динамика вышеперечисленных показателей активности РА сохранялась в течение всего последующего периода наблюдения. В момент завершения исследования (через 12 мес) наиболее ярко выраженная положительная динамика общепринятых параметров активности РА имело место у пациентов I группы (группа МТЖ) по сравнению с пациентами II и III группы .

Таблица 7

Анализ и оценка клинико-лабораторных показателей активности РА у пациентов III группы в динамике (Ме 25q;75q, n=34)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	P
ВАШ, мм	75,0 [60,0;80,0]	60,0 [50,0;60,0]	30,0 [25,0;35,0]	10,0 [5,0;10,0]	<0,001
ЧПС	14,0 [10,0; 14,0]	10,0 [6,0; 10,0]	4,0 [2,0; 4,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ЧБС	20,0 [14,0;22,0]	14,0[8,0; 16,0]	8,0 [4,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	42,5 [35,0; 54,0]	35,0 [28,0;36,0]	22,0 [18,0;24,0]	14,0[12,0;18,0]	<0,001
СРБ, мг/л	30,5 [18,0; 35,0]	20,0 [16,0;24,0]	12,0 [10,0;16,0]	5,5 [4,0; 8,0]	<0,001
Серомукоид, ед	0,46 [0,32;0,50]	0,38 [0,30;0,40]	0,30[0,20;0,32]	0,18[0,16;0,20]	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

В целом при сравнительном анализе и оценки характера и особенности динамики общепринятых клинико-лабораторных параметров активности РА на фоне активной дифференцированной противовоспалительной терапии с применением современных БПВП (МТЖ, МТ, багеда), основанной на принципах стратегии Т2Т наиболее существенные и статистически высоко достоверные ($p < 0,001$) сдвиги изучаемых показателей активности РА наблюдаются у пациентов ранним РА ($n=25$). Выраженная клинико-лабораторная эффективность применения МТЖ, МТ и багеда у пациентов с ранним РА подтверждается высокой частотой развития состояния НАЗ/ремиссии (у 88,0% обследованных). Представленные результаты свидетельствуют о том, что ранняя стадия РА является тем периодом, когда активная противовоспалительная терапия с применением современных БПВП в интенсивном режиме, особенно в рамках стратегии Т2Т позволяет положительно модифицировать клиническое течение заболевания.

Известно, что в сложном и многокомпонентном патогенезе РА формируется состояние дисбаланса в цитокиновой сети с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО а и ИЛ 6), которому в настоящее время придают важнейшую роль в патогенезе заболевания. С учетом данных обстоятельств - ключевой роли ФНО а и ИЛ - 6 в патогенезе РА, нами были проведены анализ и оценка уровня указанных цитокинов, а также ряд параметров клеточного и гуморального иммунитета у пациентов I и II групп на фоне активной противовоспалительной терапии с применением различных лекарственных форм МТ.

До начала противовоспалительной терапии у пациентов I и II группы было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) увеличение уровня ФНО а, ИЛ-6, а также изучаемых показателей клеточного (CD4+, CD8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитетов по сравнению с данными контрольной группы. Полученные исходные данные приведены в табл. 8 и 9.

Таблица 8

Динамика уровней провоспалительных цитокинов и других иммунологических параметров у больных I группы (Ме 25q;75q, n=34)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	p
ФНО- α , пг/мл	5,3 [4,7; 5,8]	3,8 [3,4; 4,3]	2,7 [2,8; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,6 [6,1; 7,5]	4,2 [4,0; 4,9]	2,1 [2,0; 2,5]	<0,001
CD4+, %	248,4[232,3; 254,6]	218,2[216,4;228,6]	204,6[198,8; 220,3]	<0,001
CD8+, %	162,3[148,6; 166,4]	134,6[130,2; 146,5]	124,3[118,8;134,6]	<0,001
Ig A, мг/%	1525,6[1488;1538]	1465,6 [1452; 1488]	1404,6[1394;1420]	<0,001
Ig M, мг/%	45,8 [38,4; 48,6]	36,4 [30,3; 38,2]	28,4 [24,1; 34,6]	<0,001
Ig G, мг/%	28,6 [22,4; 29,2]	24,7 [20,6; 26,2]	18,6 [16,5; 22,4]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана.

В процессе изучения иммунологических показателей у пациентов с РА выявленные нами, так же как и у других исследователей [??], положительные корреляционные связи, с одной стороны между ФНО- α и РФ ($r=0,2$; $p<0,01$), ФНО- α и СРБ ($r=0,2$; $p<0,01$), ФНО- α и ВАШ ($r=0,2$; $p<0,01$), а с другой - между ИЛ - 6 и АЦЦП ($r=0,3$; $p<0,01$) свидетельствуют о том, что ФНО- α и ИЛ - 6 являются достаточно значимыми патогенетическими факторами в патогенезе и эволюции РА.

Динамика показателей цитокинового профиля (ФНО α , ИЛ - 6), клеточного и гуморального иммунитетов (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG), которые подвергались анализу и оценки в зависимости от характера проводимой терапии у пациентов I и II группы представлена в табл. 8 и 9.

Данные представленные в табл. 8 и 9 показывают, что у пациентов I и II группы высокая клиничко-лабораторная эффективность МТЖ и МТ и достижение состояния НАЗ/ремиссия (по DAS28-СОЭ) у подавляющего большинство обследованных больных (78,2% и 73,1% соответственно) тесно ассоциируется со снижением уровня ФНО α , ИЛ - 6 и параметров клеточного и гуморального иммунитетов.

Таблица 9

Динамика уровней провоспалительных цитокинов и других иммунологических параметров у больных II группы (Ме 25q;75q, n=34)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	p
ФНО- α , пг/мл	5,2 [4,6; 5,8]	4,0 [3,6; 4,4]	2,8 [2,2; 3,4]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,4 [6,3; 7,0]	4,4 [4,2; 4,8]	2,2 [2,1; 2,3]	<0,001
CD4+, %	246,0[234,0; 258,0]	222,0[216,0;228,0]	206,0[202,0; 216,0]	<0,001
CD8+, %	160,0[150,0; 164,0]	136,0[132,0; 144,0]	126,5[120,0;130,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1528,5[1494;1540]	1468,4 [1456;1485]	1402,5[1380;1418]	<0,001
Ig M, мг/%	45,6 [36,0; 50,2]	36,8 [30,1; 30,2]	32,4 [26,2; 34,6]	<0,001
Ig G, мг/%	28,6 [24,2; 30,4]	24,2 [20,6; 28,6]	18,8 [16,5; 22,4]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана.

Однако при сравнительном анализе и оценке характера и особенности динамики показателей цитокинового профиля (ФНО а, ИЛ - 6), клеточного и гуморального иммунитетов (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) на фоне активной дифференцированной противовоспалительной терапии с применением различных лекарственных форм МТ наиболее существенные и статистически высоко достоверные ($p < 0,001$) сдвиги уровня ФНО а и ИЛ - 6 и изучаемых показателей клеточного и гуморального иммунитета были зарегистрированы у пациентов I группы на фоне приема МТЖ.

В момент завершения исследования (через 12 мес) на фоне монотерапии МТЖ и МТ и у части пациентов (47,04 и 49,8% соответственно) в сочетании с плаквенилом (табл.8, 9) нами было зарегистрировано статистически достоверное ($p < 0,05-0,001$) снижение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО а, ИЛ 6) и изучаемых показателей клеточного и гуморального иммунитета. В целом анализ и оценка полученных нами результаты показывают, что применение МТ в интенсивном режиме демонстрирует не только противовоспалительной эффективностью, но и иммуносупрессивную активность, о чем свидетельствует статистически достоверные снижение уровни изучаемых

иммунологических параметров, особенно при применении парентеральной формы препарата (МТЖ).

Следующими объектами анализа и оценки у пациентов I, II и III группы являлись сравнительный анализ и оценка динамики общей активности РА на фоне проводимой терапии по индексам DAS28, CDAI и SDAI. Динамика композитивных индексов активности РА на фоне активной терапии за весь период наблюдения (исходно, через 3, 6 и 12 мес) у пациентов I, II и III группы представлена в табл. 10,11,12.

Данные представленные в табл. 10, 11 и 12 показывают, что до начала активной противовоспалительной терапии значение индексов DAS28-СОЭ - 5,4 [4,1; 6,2], CDAI - 26,8 [13,8; 38,3] и SDAI -30,4 [17,2; 41,3] у пациентов I, II и III групп соответствовало состоянию умеренной/высокой активности.

Таблица 10

Динамика активности РА по индексам SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ на фоне активной терапии у больных I группы (n=34)

Степень активности	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
SDAI:				
ремиссия	0	5 (14,7)	9 (26,5)	13 (38,2)
низкая активность (3,3–11)	0	8 (23,5)	10 (29,4)	12 (35,3)
умеренная активность (11–26)	18 (52,9)	12 (35,3)	10 (29,4)	5 (14,7)
высокая активность (≥ 26)	16 (47,1)	9 (20,6)	5 (14,7)	4 (11,8)
CDAI:				
ремиссия ($\leq 2,8$)	0	6 (17,6)	10 (29,4)	14 (41,2)
низкая активность (2,8–10)	0	10 (29,4)	9 (26,5)	11 (32,3)
умеренная активность (10–22)	16 (47,1)	11 (32,3)	9 (26,5)	5 (14,7)
высокая активность (≥ 22)	18 (52,9)	7 (20,6)	6 (17,6)	4 (11,8)
DAS28-СОЭ:				
ремиссия ($\leq 2,6$)	0	9 (26,5)	12 (35,3)	16 (47,1)
низкая активность (2,6–3,2)	0	9 (26,5)	12 (35,3)	13 (38,2)
умеренная активность (3,2–5,1)	14 (41,2)	8 (23,5)	6 (17,6)	2 (5,9)
высокая активность ($\geq 5,1$)	20 (58,8)	8 (23,5)	5 (14,7)	3 (8,8)

Анализ и оценка динамики общей активности РА по индексам SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ на фоне активной противовоспалительной терапии с применением современных БПВП (МТЖ, МТ и багеды) у пациентов I, II и III группы показал, что через 3 мес терапии наблюдалось прогрессивное

снижение активности заболевания по всем индексам во всех трех группах и это снижение достигало статистически значимого уровня ($P < 0,05-0,001$).

Таблица 11

Динамика активности РА по индексам SDAI, CDAI и DAS28-COЭ на фоне активной терапии у больных II группы (n=36)

Степень активности	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
SDAI:				
ремиссия	0	5 (13,8)	7 (19,4)	10 (27,8)
низкая активность (3,3–11)	0	8 (22,2)	13 (36,1)	15 (41,5)
умеренная активность (11–26)	16 (44,4)	9 (24,9)	6 (16,6)	5 (11,1)
высокая активность (≥ 26)	20 (55,6)	14 (38,8)	10 (27,8)	6 (13,8)
CDAI:				
ремиссия ($\leq 2,8$)	0	6 (16,6)	8 (22,2)	11 (30,5)
низкая активность (2,8–10)	0	9 (24,9)	14 (38,8)	16 (42,1)
умеренная активность (10–22)	14 (38,9)	10 (27,8)	8 (22,2)	4 (11,1)
высокая активность (≥ 22)	22 (61,1)	11 (30,5)	6 (16,6)	5 (13,8)
DAS28 - COЭ:				
ремиссия ($\leq 2,6$)	0	8 (22,2)	10 (27,8)	12 (33,4)
низкая активность (2,6–3,2)	0	10 (27,8)	14 (38,8)	15 (41,5)
умеренная активность (3,2–5,1)	12 (33,4)	9 (24,9)	7 (19,4)	5 (13,9)
высокая активность ($\geq 5,1$)	24 (66,6)	9 (24,9)	7 (19,4)	4 (11,1)

В процессе анализа и оценки эффективности проводимой терапии по динамике индекса DAS28-COЭ (табл. 10, 11, 12 и рис. 3) было установлено, что максимальное количество пациентов, у которых было верифицировано состояния НАЗ/ремиссии через 3 мес от начало терапии оказались в I (группа МТЖ) – 52,9% и II группы (группа МТ) – 44,3%. К этому сроку наблюдения максимальное число пациентов с высокой активности РА по индексу DAS28-COЭ были зарегистрированы среди пациентов III группы (группа багеды) – 35,35 (против 23,5 и 24,9% соответственно у пациентов I и II группы).

В процессе дальнейшего наблюдения пациентов (к 6 месяцу лечения), как показано в табл. 10, 11 и 12 и рис. 4 устойчиво сохранялось выше отмеченная тенденция: вновь количества больных, у которых наблюдалось состояния НАЗ/ремиссии, были максимальными в I и II группы (67,6 и 60,9%

соответственно). В то же время у пациентов III группы (группа баgedы) вновь были зарегистрированы самое большое количество пациентов, у которых сохранялось умеренно/высокой степени активность РА (55,9%)

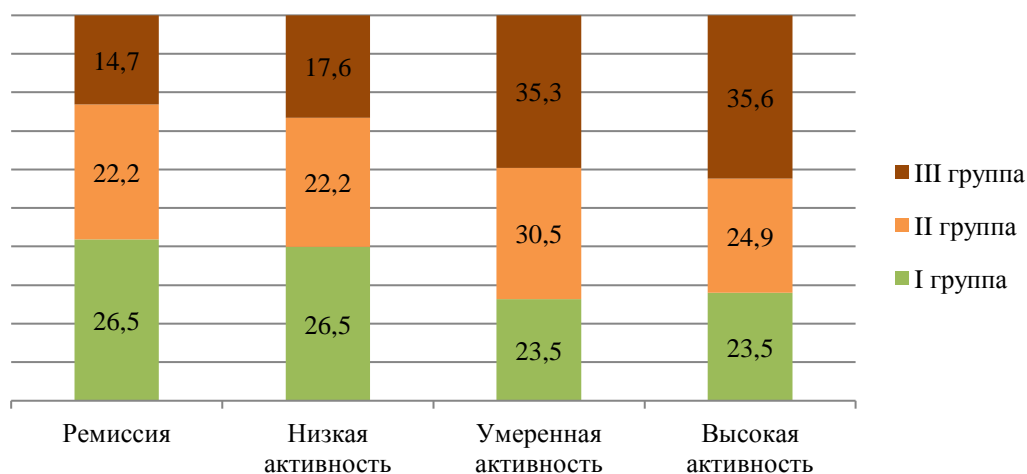


Рис. 3. Активность РА по индексу DAS28 - СОЭ у пациентов I, II и III группы через 3 мес после начала терапии

Аналогические результаты в динамике индексов активности РА у пациентов I, II и III групп на фоне проводимой терапии в интенсивном режиме были зафиксированы и в момент завершения исследования – на 12 мес терапии.

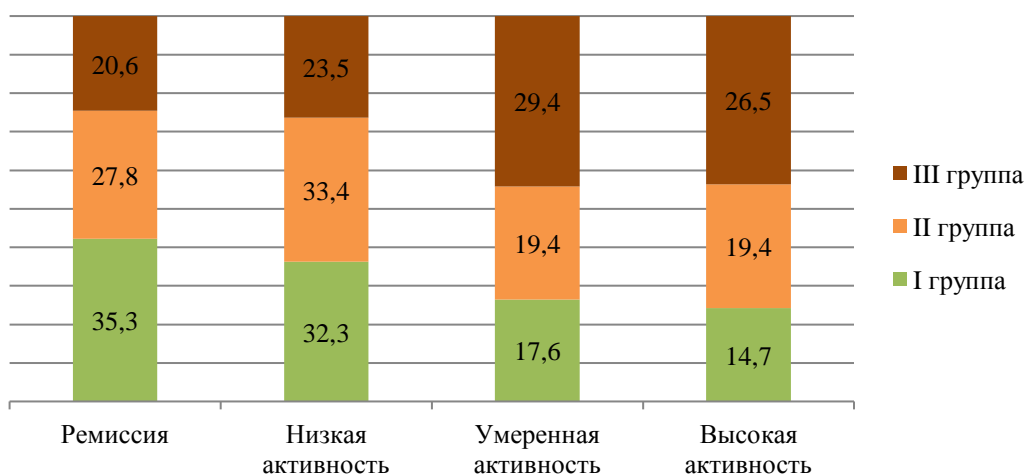


Рис. 4. Активность РА по индексу DAS28 - СОЭ у пациентов I, II и III групп через 6 мес после начала терапии

К данному сроку наблюдения положительные сдвиги в динамике изучаемых параметров приобрели еще более устойчивый характер. К 12 мес терапии количество пациентов с высокой активностью РА по индексам SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ по-прежнему были зарегистрированы среди пациентов III группы (14,7%). В целом в момент завершения исследования (спустя 12 мес от начала активной терапии) количество больных среди пациентов III группы, у которых устойчиво сохранялось состояние умеренной и высокой активности РА по индексу DAS28-СОЭ составляло 13 (38,2%) (против 14,7 и 24,9% соответственно у пациентов I и II групп (табл. 10 – 12, рис.5)

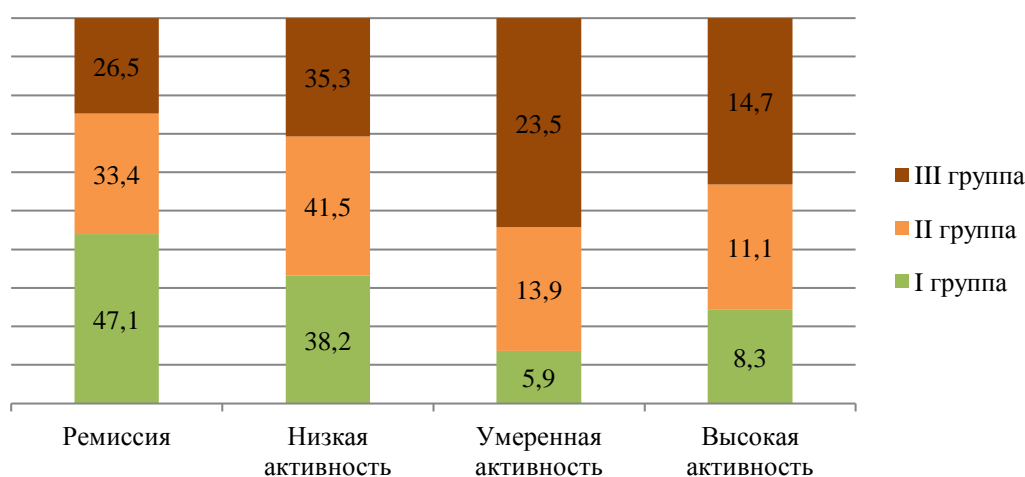


Рис. 5. Активность РА по индексу DAS28 - СОЭ у пациентов I, II и III группы через 12 мес после начала терапии

Итоговые результаты анализа и оценки динамики общей активности РА по индексам SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ на фоне активной противовоспалительной терапии у пациентов I, II и III группы показывают, что в момент завершения исследования (через 12 мес от начало терапии) у подавляющего большинства пациентов во всех трех группах значение индексов SDAI (73,8, 68,3 и 61,8% соответственно), CDAI (78,2, 72,6 и 63,7 % соответственно) и DAS28-СОЭ (78,2, 73,1 и 44,2% соответственно), соответствовали состоянию НАЗ/клинической ремиссии (рис.6).

Таблица 12

Динамика активности РА по индексам SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ на фоне активной терапии у больных III группы (n=34)

Степень активности	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
SDAI:				
ремиссия	0	4 (11,8)	5 (14,7)	7 (20,6)
низкая активность (3,3–11)	0	8 (23,5)	11 (32,3)	13 (38,2)
умеренная активность (11–26)	18 (52,9)	12 (35,2)	10 (29,4)	8 (23,5)
высокая активность (≥ 26)	16 (47,1)	10 (29,4)	8 (23,5)	6 (17,6)
CDAI:				
ремиссия ($\leq 2,8$)	0	5 (14,7)	6 (17,6)	8 (23,5)
низкая активность (2,8–10)	0	9 (26,5)	11 (32,3)	14 (41,2)
умеренная активность (10–22)	16 (47,1)	11 (32,3)	9 (23,7)	6 (17,6)
высокая активность (≥ 22)	18 (52,9)	9 (26,5)	8 (23,5)	6 (17,6)
DAS28-СОЭ:				
ремиссия ($\leq 2,6$)	0	5 (17,6)	8 (23,5)	9 (26,5)
низкая активность (2,6–3,2)	0	5 (23,7)	11 (32,3)	12 (35,2)
умеренная активность (3,2–5,1)	15 (44,2)	10 (38,2)	10 (29,4)	9 (23,7)
высокая активность ($\geq 5,1$)	19 (55,8)	12 (17,6)	5 (14,7)	4 (11,8)

Согласно протоколу настоящего исследования и в соответствии основных рекомендаций стратегии T2T в зависимости от ответа к проводимой терапии спустя 3 мес от начало лечения обследованные пациенты I, II и III группы были соответственно разделены на две группы: а) пациенты с положительным ответом на монотерпии МТ, МТЖ и багеды, которым было рекомендовано продолжить прием указанных препаратов; б) пациенты у которых не было зарегистрировано достижения состояния НАЗ/ремиссии, которым был рекомендован прием дополнительный прием плаквенила в дозе 0,2 г/сут, и пациенты у которых устойчиво сохранялась высокая активность заболевания - ГК в низких дозах - < 10 мг/сут (метипред 4-8 мг/сут). В целом, к 3 мес терапии, среди пациентов I, II и III групп 16 (47,04%), 20 (58,8%) и 22 (60,9%) больных соответственно имели потребность к дополнительному назначению второго БПВП - плаквенила (0,2

г/сут) а 8 (23,5%), 9 (24,9%) и 12 (35,3%) больных соответственно - к ГК (метипред < 10 мг/сут).

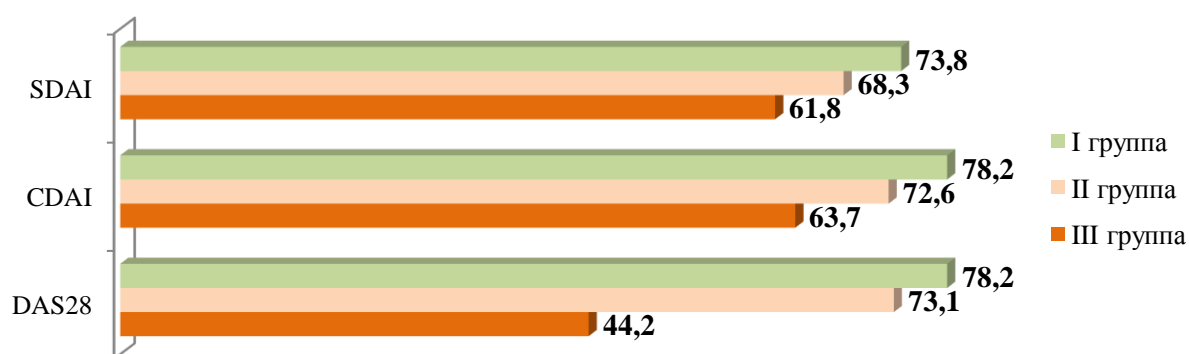


Рис. 6. Динамика значений индексов DAS28, CDAI и SDAI в I, II и III группах больных.

У пациентов I, II и III группы на фоне комбинированной терапии МТЖ, МТ и багеды в сочетании с плаквенилом и низкими дозами ГК к 12 мес лечения было установлено значительное увеличение число пациентов, у которых было верифицировано состояния НАЗ/ремиссии – 32,3, 30,5 и 26,4% соответственно. Итоги комбинированного применения БПВП и ГК в нашей работе показывают, что в связи с малодоступностью ГИБП у пациентов с активным РА дополнительное применение второго БПВП (плаквенила) и низкие дозы ГК является своего рода альтернативным способом в терапии пациентов с рефрактерными формами заболевания.

У обследованных пациентов на всех этапах исследования ответ на терапию по критериям ACR 20/50/70% стабильно был более быстрым и весомым у пациентов I группы, чем по этим же параметрам у больных II и III групп (рис.7). Критериям ACR 20% к 3 мес лечения ответили все пациенты (n=104). В ходе дальнейшего анализа и оценки индивидуальной эффективности применения МТЖ, МТ и багеды у пациентов I, II и III по критериям ACR 20/50/70% в момент завершения исследования (через 12 мес) наблюдался лучший ответ среди пациентов I группы, где к 12 мес

терапии 50% улучшения достигли 38,2% и 70% - 47,1% соответственно. Во II группе 50% и 70% улучшение отмечалось у 41,5% и 31,6% больных соответственно, а в III группе ответ на терапию по критериям ACR 50/70% был менее значимым – 50% - у 33,2% и 70% - у 26,5% обследованных соответственно.

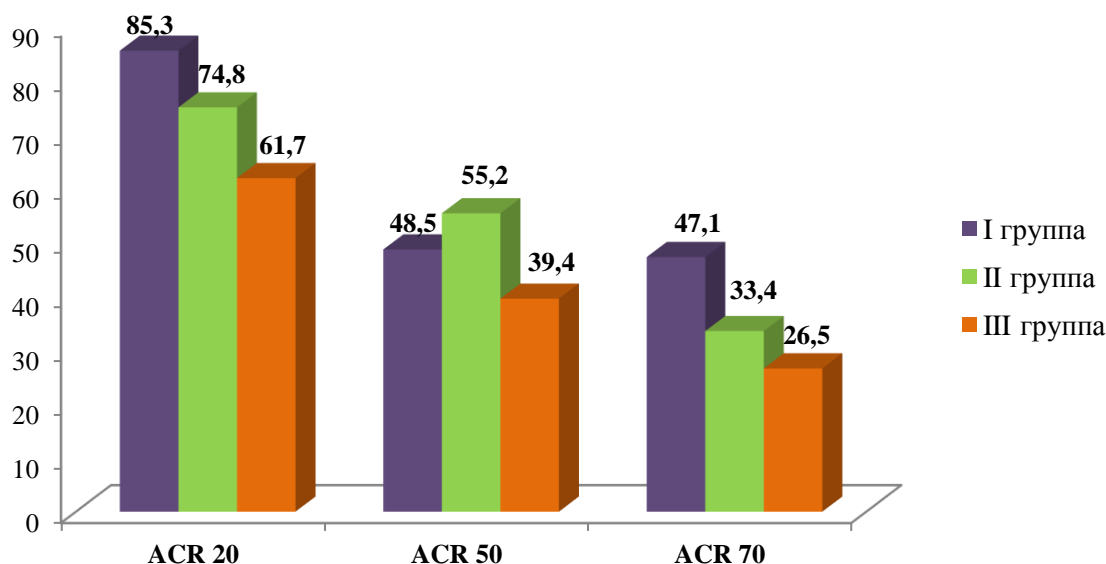


Рис.7. Эффективность терапии по критериям ACR 20/50/70% у больных I, II и III группы в момент завершения исследования (через 12 мес).

Основным показателем, позволявшим определить, что МТЖ более эффективен, чем пероральный МТ и багеда как в нашем, так и в исследованиях других авторов, стал процент пациентов в каждой группе, достигших за 12 мес лечения состояния клинической ремиссии [8,28,51,62]. Данные представленные в рис.8 показывают, что через 3 мес терапии наибольшее число ремиссий имело место среди пациентов I группы – 26,7%, наименьшее - III группы - 17,6%. Спустя 6 мес от начало лечения ремиссия среди пациентов I, II и III группы была зарегистрирована у 32,3%, 22,9% и 20,6% обследованных соответственно. В момент завершения исследования (через 12 мес) отмеченная тенденция сохранялась: чаще всего ремиссия регистрировалась в группах МТЖ (47,1%) и МТ (31,6%), заметно реже - среди пациентов группы багеды (26,5%) (Рис. 8).

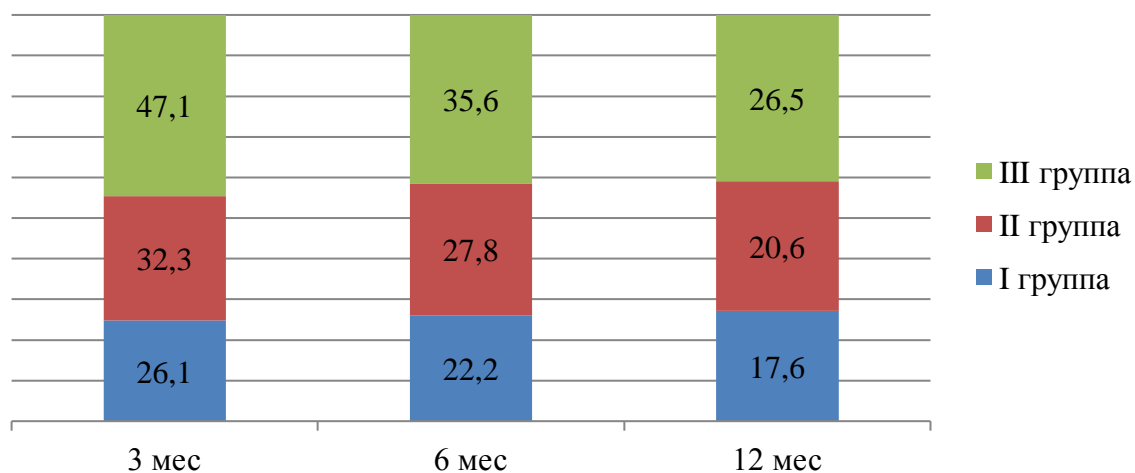


Рис.8. Число ремиссий среди пациентов I, II и III групп в разные периоды терапии (через 3, 6 и 12 мес).

Результаты индивидуального анализа и оценки характера ответа на терапии по критериям EULAR (DAS28-СОЭ) у обследованных пациентов I, II и III групп в момент завершения исследования (через 12 мес) (рис. 9) свидетельствуют о том, что наибольший процент пациентов с «отличным» и «хорошим» эффектом лечения имел место среди пациентов I (41,1% и 38,2% соответственно), II (31,6% и 41,5% соответственно) группа.

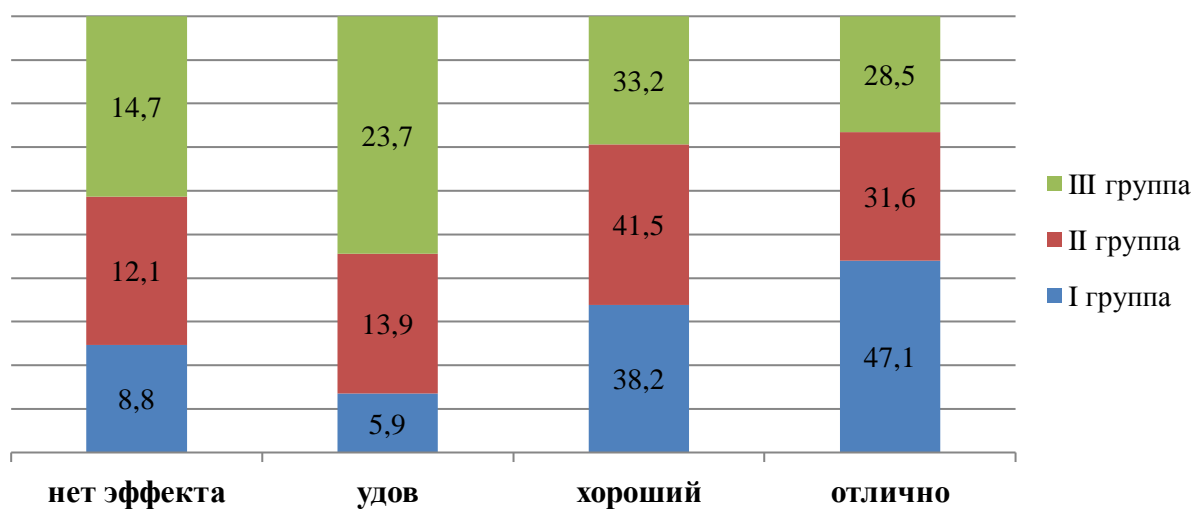


Рис. 9. Общая эффективность терапии у пациентов I, II и III групп по критериям EULAR через 12 мес

В этих же группах было выявлено наименьшее количество больных не ответивших на лечение (8,8% и 10,5% соответственно). В то же время самое максимальное число больных не ответивших на лечение было зарегистрировано среди пациентов III группы – 14,7%.

В момент завершения исследования у пациентов I, II и III групп наблюдалась достоверное улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ. До начала активной терапии значение индекса HAQ у пациентов I, II и III группы составило соответственно 1,26, 1,38, и 1,46 что соответствует умеренному нарушению жизнедеятельности. К 12 мес терапии его значение у пациентов I, II и III группы соответственно составило 0,64, 0,72 и 0,83, что можно расценить как «выраженное клиническое улучшение».

На всех этапах проводимой активной терапии с применением МТЖ, МТ и багеды, с целью поиска и своевременной идентификации возможных и ожидаемых нежелательных реакций всем обследованным пациентам проводилось тщательный мониторинг объективное состояния больных, а также общеклинические и биохимические анализы крови (общий анализ крови, содержание в крови билирубина, креатинина, аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансферазы - АСТ).

В целом все используемые БПВП – МТЖ, МТ и багеда в терапии РА за весь период наблюдения (12 мес) демонстрировали удовлетворительный профиль переносимости/безопасности. При этом наилучшую переносимость демонстрировали МТЖ и багеда, относительно худшую – МТ (табл.13).

Спектр и частота встречаемости нежелательных реакций (НР) на фоне приема МТЖ, МТ и багеды представлены в табл. 13. Данные представленные в табл. 13 показывают, что максимальная частота НР зарегистрировались на фоне приема МТ (у 38, 7% больных). против 11,8% и 14,6% соответственно у пациентов принимавших МТЖ и багеду. Выявленные НР в основном наблюдались в самые ранние сроки лечения (2-4 нед) без необходимости отмены МТЖ и багеды. В то же время из-за НР отмена МТ в 1-й мес

терапии потребовалась в 4 случаях и эти пациенты были исключены из дальнейшего наблюдения.

Таблица 13

Спектр и частота встречаемости НР на фоне терапии МТЖ, МТ и багеды

Спектр	МТЖ	МТ	Багада
1.Выпадение волос	1	3	1
2.Тошнота	2	4	1
3.Сыпь		3	2
4.Повышение АЛТ/АСТ	2	3	1
5.Диарея	-	1	1
6.Herpes labialis	-	1	-
Всего, n (%)	5 (14,7%)	15 (41,6%)	6 (17,6%)

Итоговые результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что наиболее отличительные особенности применения современных БПВП (МТЖ, МТ и багеды) у пациентов с активным РА в условиях тщательного контроля, основанном на принципах стратегии Т2Т являются: а) применение МТЖ, МТ и багеды у пациентов с активным РА в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля и улучшение комплаентности больных, демонстрирует удовлетворительный профиль эффективности/безопасности/доступности; б) по эффективности и достижению конечной цели стратегии Т2Т (состояния НАЗ/ремиссии) МТЖ превосходит не только багеду, но и МТ; в) применение МТЖ в интенсивном режиме - с быстрой эскалацией дозы препарата до 20-25 мг/нед и по показаниям в сочетании с плаквенилом и низкими дозами ГК. ассоциируется с более выраженным клиническим эффектом и высокой частотой развития клинической ремиссии - у 47,1% больных (против 33,4 и 26,5% больных на фоне приема МТ и багеды соответственно), что, с одной стороны позволяет идентифицировать группу больных, хорошо отвечающих на монотерапию

МТЖ (в первые 3 мес терапии), а с другой - в значительной степени ограничивает потребность пациентов к ГИБП, что имеет принципиальное значение в совершенствовании стратегии Т2Т; г) МТЖ (от части и МТ) наряду с яркой противовоспалительной эффективностью, демонстрирует и иммуносупрессивную активность. При этом, если учесть данные литературы, препарат в отличие от всех остальных БПВП обладает специфической "антиатерогенной" [51,61,74,111,264] и "вазокардиопротективной" [74,112,113,119,255] активностью.

ГЛАВА IV

КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ БПВП (МТ И ЛЕФ - БАГЕДЫ) В ИНТЕНСИВНОМ РЕЖИМЕ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ Т2Т У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

4.1. Методический подход и выбор критериев эффективности применения различных лекарственных форм метотрексата и багеды в терапии РА в рамках стратегии Т2Т

По данным современных исследователей общая количество пациентов с РА в мире составляет более 20 млн человек [36]. Более того, ежегодный рост количество этих пациентов составляет 3-4%, большинство из которых становятся инвалидами спустя 5-7 лет от начала болезни, имеют не только ограничение в профессиональном плане, но и в повседневной жизни [3,35,36,124,126]. Установлено, что среди больных страдающими различными ревматическими заболеваниями именно пациенты страдающими РА требуют наиболее существенных финансовых ресурсов органов здравоохранения [35,36,88,246]. Пациенты с РА имеют практически постоянный потребности в посещении поликлиники, современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, инновационных лекарственных препаратов и нередко и социальной помощи [3,35,88,246]. Помимо этого у значительной части больных (более 30%) не только в поздних стадиях РА, но и в развернутой стадии заболевания возникает необходимости в эндопротезировании суставов [3,138,139].

Кроме того, неуклонно прогрессирующий характер течения РА и постоянное присутствие побочных эффектов противовоспалительной терапии повышают риска развития гетерогенных коморбидных и мультиморбидных спутников, что многократно повышают расходы на лечение и социальной помощи [41,43,52,88,96].

Приведенные данные объясняют то, что РА является одно из самых тяжелых и высокочувствительных хронических заболеваний человека как для системы здравоохранения и социальной системы, так и для самого больного и требует долгосрочное и дорогостоящее лечение [89,124,126].

В реальной клинической практике широкое внедрение и оценка эффективности инновационных терапевтических подходов в терапии РА и других хронических заболеваний в большой степени определяется экономическим потенциалом системы здравоохранения. Действительно в этом аспекте, обоснованный оптимизм ревматологов, связанный о высокой эффективности применение современных БПВП (прежде всего МТ и ЛЕФ), и по особым показаниям - ГИБП в рамках стратегии Т2Т наталкивается на высокую стоимость указанных инновационных препаратов.

В этом аспекте, среди существующих актуальных вопросов, наличие которых в значительной степени лимитирует широкое внедрение основных принципов и рекомендаций стратегии Т2Т в реальной клинической практике, экономический вопрос приобретает все большее значение [24,36,56,123].

Показано, что изучение комплекса вопросов, связанных с проблемой имплементации стратегии Т2Т в клинической практике, требует не только более детальных исследований, направленных на анализ и оценки клинико-иммунологической и инструментальной эффективности новой стратегии в терапии РА, но и одновременной оценкой экономической целесообразности стратегии Т2Т в практической ревматологии, в плане оптимизации затрат, достигаемой на основе результатов фармакоэкономических исследований [24,38].

В целом можно предположить, что в настоящее время назрела настоятельная необходимость рассмотреть применение как современных БПВП, так и ГИБП в терапии РА (в рамках стратегии Т2Т) через призму экономической целесообразности.

В процессе проведенного ФЭК - исследования применения БПВП (МТ, багеды) в терапии РА в рамках стратегии Т2Т, нами были проанализированы

и отобраны наиболее доступные и в тоже время информативные критерии анализа и оценки эффективности терапии РА, необходимые для ФЭК анализа:

1) количество пациентов с РА (%) с умеренным/хорошим/очень хорошим ответом по критериям ACR 20/50/70% [9,123] (процент снижения – на 20-50-70% общепринятых как клинических – ЧБС, ЧВС, ВАШ, так и лабораторных – СОЭ, СРБ параметров активности РА на фоне проводимой терапии).

Согласно данным критериям терапия считается эффективным при достижении следующих результатов: 1) уменьшение ЧБС и ЧВС не менее, чем на 20% по сравнению с исходными данными. При этом, уменьшение вышеперечисленных показателей на 20% позволяет считать эффект проводимой терапии умеренно положительным (ACR20%), на 50% - хорошим эффектом (ACR50%), а 70% - очень хорошим (ACR70%) [9,124].

2) количество пациентов с РА, достигших состояния клинической ремиссии по индексу DAS28 (данный индекс последние годы приобрел широкое практическое применение и считается основным международным инструментом в оценке как активности РА, так и эффективности проводимой терапии) [9,123,124]. При этом, состояние больного оценивалось как ремиссия РА при наличии следующих параметров: утренняя скованность <15 мин; отсутствие утомляемости; значение индекса DAS28 <2,6 [123].

На начальном этапе настоящего исследования нами был осуществлен поиск клинических исследований по сравнительной оценке эффективности изучаемых БПВП (различные лекарственные формы МТ, ЛЕФ). В данный анализ нами включено 8 клинических исследования, близких по характеристикам вошедших групп пациентов, методика проведения и сравнительной оценки эффективности применения различных лекарственных форм МТ и дженерика ЛЕФ - элафры (табл. 14) [28,107,112,133,162].

В представленных работах в качестве объекта анализа и оценки исследователи выбрали эффективность применения инъекционные (МТЖ) и

пероральной лекарственной формы МТ, а также дженерика ЛЕФ - элафры у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на предшествующую терапию с применением сульфасалазина и делагила. Авторами в качестве основных показателей эффективности проводимой терапии были использованы современные общепринятые международные инструменты, которые нашли широкое применение в клинической практике в качестве высокоинформативных параметров оценке как активности РА, так и эффективности лечения: а) снижение активности РА в динамике через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии по индексу DAS28 (количество пациентов, достигших состояния клинической ремиссии); б) количество пациентов (%) с умеренным/хорошим/очень хорошим ответом по критериям ACR 20/ACR50/ACR70% через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии.

Данные представленные в табл. 14 показывают, что через 3 мес терапии наибольшее число верифицированный по индексу DAS28 состояния клинической ремиссии имело место среди пациентов получавших МТЖ и МТ, наименьшее - на фоне элафры. Представленные результаты демонстрируют о стабильности отмеченная тенденция в динамике - через 6 и 12 месяцев от начала терапии МТЖ, МТ и элафры: чаще всего ремиссии регистрировались в группах МТЖ (37,8%) и МТ (28,4%), заметно реже - среди пациентов группы элафры (26,6%) (табл. 14).

Представленные в табл. 14 данные также свидетельствуют о том, что на всех этапах исследования авторы наблюдали прогрессивное увеличение количество пациентов (%) с умеренным/хорошим/очень хорошим ответом по критериям ACR 20/ACR50/ACR70% как на фоне приема МТЖ, так и МТ и генериков ЛЕФ. Однако значительно большее число пациентов достигло хорошего и очень хорошего ответа по критериям ACR50/ACR70% на терапии МТЖ через 6 и 12 месяцев в сравнении с пациентами, получавшими МТ перорально и элафры (табл. 14)

В целом представленные литературные данные, посвященным сравнительному анализу и оценке эффективности терапии различных

лекарственных форм МТ и дженерика ЛЕФ и элофры у больных РА демонстрируют неоднородность эффективности рассматриваемых схем фармакотерапии заболевания, что диктует необходимость проведения ФЭК анализа "затраты-эффективности".

Таблица 14

Результаты анализа и оценки эффективности современных БПВП (МТЖ, МТ, ЛЕФ (элафра) при фармакотерапии РА

Лекарственный Препарат	Показатель ACR 70%			Динамика активности РА по индексу DAS28 (число ремиссии)		
	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Методжект	24,3	36,8	54,6	28,5	33,3	37,8
Метотрексат	20,4	33,8	45,6	22,4	25,6	28,4
Лефлуномид (элафра)	18,6	30,5	42,8	20,6	24,6	26,6

В современной практической медицины при проведении ФЭК - анализа выделяют следующие виды затрат [24,25,37]: а) прямые затраты (direct costs) это затраты, которые потребуются в процессе оказания медицинской помощи (затраты на лекарственную терапию, стоимость лабораторно-диагностические услуги и других медицинских манипуляций, а так же все остальные расходы, которые потребуются в процессе пребывания пациента в стационаре); б) непрямые затраты (indirect costs) - расходы, связанные со снижением или полной утратой трудоспособности пациента (или смертью пациента в результате заболевания, а также с производительными потерями); в) нематериальные затраты (intangible costs) - эти такие затраты, которые невозможно вычислить в точном количественном измерении, денежном эквиваленте (боль, настроение и др.).

Среди как медицинских, так и немедицинских затрат, наиболее востребованным в системе органов здравоохранения, которые требуют постоянного анализа и оценке при принятии решения организаторами здравоохранения о включении инновационных медицинских технологий и

фармакотерапевтических препаратов в стандарты оказания квалифицированной медицинской помощи, являются затраты на лекарственных препаратов [25,37]. В этой связи в процессе выполнения данного исследования нами в качестве основного объекта ФЭК- анализа определялось прямые медицинские затраты, связанные на лекарственную терапию РА в течение 12 мес с применением: а) БПВП (МТЖ, МТ, багеды, плаквенил - в качестве второго БПВП); б) препаратов сопутствующий терапии (НПВП - нимесулид, мелоксикам, вольтарен, ГК - дипроспан, метипред).

С учетом вышеизложенного ФЭК-анализ нами проводилось методом моделирования технологии лечения рассматриваемым БПВП - МТЖ, МТ и багеды с определением затратной эффективности сравниваемых препаратов. В разработанной модели рассматривали практически равные по числу (по 34 и 36 пациентов в каждой) и сопоставимые по демографическим, клиническим и иммунологическим характеристикам группы пациентов с РА, получавшие БПВП: МТЖ, МТ и багеды.

Расчет прямых затрат на фармакотерапии РА с применением современных БПВП и препаратов симптоматического характера (НПВП, ГК) нами проводилась в рамках горизонта исследования, в качестве которого был выбран временной интервал, равный одному году применения указанных препаратов. Таким образом, горизонт исследования составлял 12 мес, в которые, в соответствии с существующими стандартами оказания медицинской помощи больным РА, включались период пребывания пациента в стационаре -15 дней и 11,5 мес – период наблюдения и лечения в условиях поликлиники. В качестве основного аргумента в выборе отмеченного горизонта исследования – 12 мес терапии РА с применение как БПВП, так и препаратов симптоматического ряда, было определено необходимости в ежегодном планирования бюджета в системе органов здравоохранения и, соответственно, что и предопределяло необходимости в оценке стоимости годового курса фармакотерапии РА.

Горизонт ФЭК-анализа для препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК) составил соответственно для: а) НПВП 15- 30 дней, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу от терапии НПВП (или препарат будет отменен из-за неэффективности или развития нежелательных явлений). Начиная со 2-й мес терапии НПВП пациенты принимали в режиме "по потребности" - в зависимости от эффективности препаратов базисного ряда; б) ГК (в суточной дозы < 10 мг) пациенты принимали по строгим показаниям с целью усиления эффективности БПВП, начиная с 6-й мес лечения.

В процессе анализа затрат применения БПВП в фармакотерапии РА и последующего определения "стоимость лечения" применялись современные стандарты оказания медицинской помощи больным РА, инструкции по медицинскому применению современных БПВП и прейскуранты цен на этих препаратов. При этом были оценены прямые медицинские затраты на лечение одного пациента, включающие: а) стоимость годового курса лечения такими БПВП как МТЖ, МТ и багеды; б) стоимость сопутствующей терапии - параллельный прием НПВП, ГК (метипред, дипроспан) и второго БПВП - плаквенила.

Режим дозирования используемых препаратов соответствовал не только требованиям инструкций по медицинскому применению как БПВП, так и препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК), но и современные рекомендации по оптимальному применению названных препаратов в терапии РА [123,125].

Пациентам I и II группы получали МТЖ (подкожно) и МТ (перорально) в стартовой дозе 7,5 мг/нед с быстрой эскалацией дозы препаратов до 20-25 мг/нед. В итоге I группы МТЖ 2,8, 18 и 6 больных получали 10,15,20 и 25 мг/нед МТЖ подкожно (еженедельно) и во II группы 4,10,19 и 4 больных получали соответственно 10, 15, 20 и 25 мг/нед МТ перорально (еженедельно); в) III группа (n=34) - пациенты, которым в

качестве первого БПВП была назначена генерик ЛЕФ - багеда (Турция) по стандартной схеме: в первые 3 дня 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут.

Анализ затрат на фармакотерапии РА. В условиях разработанной модели определяли повременной затраты на терапию РА с применением БПВП (МТЖ, МТ, багеды, плаквенил) в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля и препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК) через 3, 6 и 12 мес от начала лечения. При сравнении стратегий (схем) с применением БПВП и препаратов симптоматического ряда (вольтарен, диклофенак, нимесулид, метипред) учитывали средние розничные цены на указанных препаратов в аптеках г. Душанбе по состоянию на февраль 2018 г. (табл. 15, 16).

По современным представлениям "анализа стоимости болезни" отражает сумму финансовых расходов, связанных с заболеванием за определенный период времени [24,25,37]. При анализе и оценке расходов учитывают длительность терапии, необходимость в замене препаратов и частоту ее, также стоимость лечения развивающихся нежелательных реакций и госпитализаций [24,25,37]. Установлено, что финансовые расходы, связанных с приобретением лекарственных препаратов и их курсовое применение составляют большей частью прямых медицинских расходов – Direct medical costs [25, 33].

С целью проведения анализа "стоимости фармакотерапии РА" нами в процессе терапии заболевания, продолжительностью 12 мес применялось так называемый prevalence-подход. При этом были учтены затраты 12 мес), без учета давности ревматоидного процесса. Так как, представленный подход, в отличие от incidence-подхода, который диктует необходимости анализа и оценки общих затрат на всех эволюционных этапах – с момента дебюта заболевания до окончательного разрешения (выздоровления или смерти), позволяет более качественно подсчитать лекарственные расходы на лечения РА с применением БПВП и препаратов симптоматического ряда в рамках стратегии T2T.

В нашем исследовании для полной наглядности все расчеты были произведены в сомони.

В ходе проведенного фармакоэкономического исследования БПВП в терапии РА в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T, на основании результатов рандомизированных многоцентровых клинических исследований и регистров пациентов [111,112,162] в качестве основных критериев подбора эффективной суточных и курсовых дозах для каждого из препаратов базисного ряда (МТЖ, МТ и багеды) нами были отобраны такие общедоступные и высокоинформативные международные инструменты, как: а) количество пациентов (%), достигших критерии ACR 20/50/70% (процент уменьшения - на 20-50 -70% основных клинико-лабораторных параметров активности РА, по сравнению с исходными данными) на фоне проводимой терапии; б) количество пациентов (%) достигших состояния клинической ремиссии по индексу DAS28-СОЭ (данный индекс считается основным международным инструментом в оценке как активности РА, так и эффективности проводимой терапии) на фоне проводимой терапии.

С учетом гетерогенности терапевтической эффективности применяемых БПВП (МТЖ, МТ, багеды) нами были рассчитаны стоимость эффективной суточной (недельной) и курсовой (стоимость 12 мес лечения) дозы каждого препарата отдельно с учетом средние розничные цены на эти препараты в аптеках г. Душанбе по состоянию на февраль 2018 г. (табл. 15).

Показано, что на стоимость курса лечения как БПВП, так и препаратов сопутствующей терапии РА (в основном - НПВП и ГК) могут повлиять дополнительные затраты, связанные с коррекцией НР на применяемые препараты [25,37]. Следует отметить, что возникшие НР на фоне приема как БПВП, так и препаратов симптоматического ряда в данном исследовании в целом носили транзиторный характер и не требовали назначения лекарственных средств для их устранения (корректировалась суточная доза принимаемого препарата и/или потребовалась непродолжительный перерыв). В связи с этим стоимость коррекции НР нами не учитывалась.

Таблица 15

Стоимость рассматриваемых лекарственных препаратов и затраты (сомони) на один прием, эффективной суточной дозы и 12-мес лечения

Лекарственный препарат	Эффективная суточная доза, мг	Стоимость упаковки	Стоимость 1 табл.(или на 1 введение-МТЖ)	Стоимость эффективной суточной дозы	Стоимость 12 мес лечения
Методжект	19,2	182	182	182	9464
Метотрексат	17,9	92	1,84	13,2	685,3
Багеда	20	264	13,2	13,2	3168

Данные представленные в табл. 15 показывают, что среди современных БПВП, которые нашли широкого применения в практической ревматологии в терапии РА, наименее затратной явилась 12 месячная монотерапия МТ (685, сомони), наиболее затратной - МТЖ (9464 сомони). В то же время монотерапии багеда по годовой затратам занимает промежуточное место между МТЖ и МТ (3168 сомони). При этом следует отметить, что достоверность различий затрат на проведение монотерапии примененными БПВП в терапии РА составила $p < 0,001$. Полученные нами результаты и данные литературы показывают, что дженерик ЛЕФ - багеда (Турция) как по эффективности, так и по затратам намного уступает оригинального ЛЕФ - аравы (Германия), стоимость годового курса которого составляет около 7848 сомони [24,25,162].

Наряду с определением затратной эффективности БПВП, также с учетом гетерогенности терапевтической эффективности препаратов сопутствующий терапии РА: НПВП (нимесулид, вольтарен, мелоксикам), ГК (метипред, дипроспан) и второго БПВП (плаквенил) - в качестве комбинированной терапии, нами были рассчитаны стоимость эффективной суточной дозы каждого препарата отдельно с учетом средние розничные цены на эти препараты в аптеках г. Душанбе по состоянию на февраль 2018 г. (табл. 16).

Таблица 16

Стоимость (на один прием, эффективной суточной дозы) препаратов (сомони) сопутствующий терапии

Препарат	Эффективная суточная доза, мг	Стоимость упаковки	Стоимость 1 таблетки (ампулы)	Стоимость эффективной дозы
Вольтарен	75	55	11	11
Мелоксикам	15	22	1,1	1,1
Нимесулид	100	15	1,5	1,5
Дипроспан	1,0 мл	45	45	45
Метипред	6	40	1,3	2,5
Плаквенил	200	150	5	5

Представленные в табл. 16 данные показывают, что среди препаратов сопутствующий терапии наиболее затратной являлась плаквенил, стоимость эффективной дозы которого (5 сомони) многократно превышает стоимости аналогичных доз как мелоксикама (1,1 сомони), так и нимесулида (1,5 сомони). Стоимость эффективных доз вольтарена, дипроспана и метипреда составляло 75, 45. и 25 сомони соответственно. В связи с неодинаковости терапевтических подходов в применение вольтарена, дипроспана и метипреда в лечения РА, стоимость эффективной дозы данных препаратов естественно не требует проведения сравнительного анализа и оценке.

Таким образом, среди препаратов сопутствующий терапии РА в нашем исследования с учетом существующий терапевтических подходов к их применению в клинической практике наиболее затратной явилась применение плаквенила (ежедневно, длительно) в суточной дозы 200 мг (5 сомони) и наименее затратной - нимесулид в суточной дозы 100 мг (1,5 сомони) и мелоксикам в суточной дозы 15 (1,1 сомони), которые применялись в основном в режиме "по потребности " - в зависимости от интенсивности болевого синдрома.

4.2 Результаты анализа "затраты-эффективность".

С целью сравнительного анализа и оценки клинико-экономической эффективности применения современных БПВП (МТЖ, МТ, багеды) в интенсивном режиме у больных РА в рамках стратегии T2T нами был рассчитан коэффициент "затраты-эффективность" (CER): $CER=C/Ef$, где CER - соотношение "затраты-эффективность", C - прямые затраты на лечение (сомони), Ef - эффективность лечения.

Числителем явилась стоимость годового курса лечения РА тем или иным препаратом из группы БПВП (МТЖ, МТ, багеды). За единицу эффективности проводимой терапии брали средней по каждой группы процент достижения конечной цели стратегии T2T - состояния клинической ремиссии по индексу DAS28-СОЭ и по процент достижению очень хорошего ответа по критериям ACR 70%.

В ходе фармакоэкономического исследования в рамках данной работы с учетом отобранных критериев оценки эффективности проводимой терапии (DAS28-СОЭ, ACR 70%), расчет значений CER проводили отдельно для каждого лекарственного препарата из группы БПВП (МТЖ, МТ, багеды).

Результаты анализа и оценки эффективности рассматриваемых БПВП (МТЖ, МТ, багеды) у пациентов с РА по динамику индекса DAS28-СОЭ (процент пациентов в каждой группе достигших состояния клинического ремиссии - DAS28-СОЭ <2,6) и ответа на терапию по критериям ACR 70% (процент достижения очень хорошего ответа) через 3, 6 и 12 мес представлены в табл.17.

Данные представленные в табл. 17 показывают, что через 3 мес терапии наибольшее число ремиссий (26,5%) имело место среды пациентов группы МТЖ и наименьшее - в группы багеды (17,6%).

Спустя 6 мес от начала лечения состояния клинической ремиссии среды пациентов группы МТЖ, МТ и багеды была зарегистрирована у 35,3, 27,8 и 23,5% обследованных больных соответственно. В момент завершения исследования (через 12 мес) отмеченная тенденция сохранялась: чаще всего

ремиссия регистрировалась в группах МТЖ (47,1%) и МТ (33,4%), заметно реже - среди пациентов группы багеда (26,5%).

Таблица 17

Эффективность рассматриваемых БПВП по индексу DAS28-СОЭ и критериям ACR 70%

Группа пациентов	Динамика активности РА по индексу DAS28-СОЭ			Количество пациентов (%) с очень хорошим ответом по критериям ACR 70%		
	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
МТЖ	26,5	35,3	47,1	23,6	34,6	45,4
МТ	22,2	27,8	33,4	19,2	28,6	34,2
Багеда	17,6	23,5	26,5	18,3	22,8	25,4

Как видно из табл. 17 у обследованных пациентов на всех этапах исследования ответ на терапию по критериям ACR 70% (процент достижения очень хорошего ответа) стабильно был более весомым у пациентов группы МТЖ, чем у больных группы МТ и багеда. В момент завершения исследования (через 12 мес) процент достижения очень хорошего ответа по критериям ACR 70% среды пациентов группы МТЖ, МТ и багеда составлял 45,4, 34,2 и 25,4% соответственно.

На основании разработанной модели оценки затрат с учетом отобранных критериев оценки эффективности проводимой терапии (DAS28-СОЭ и ACR 70%), нами была рассчитана «стоимость фармакотерапии» РА применительно к каждому рассматриваемому лекарственному препарату из группы БПВП – МТЖ, МТ и багеда (табл. 18, 19). Данные представленные в табл. 18 и 19 показывают, что затраты на каждый из препаратов группы БПВП имеют динамичный характер и меняются на протяжении курса лечения. При этом стоимость терапии в группе МТ стабильно и многократно ниже, чем в группах МТЖ и багеда.

Таблица 18

Повременные затраты (сомони) и коэффициенты CER при применении рассматриваемых в модели стратегий лечение РА с учетом снижения индекса DAS28 (число ремиссии - %)

Группа пациенто в	3 мес			6 мес			12 мес		
	Затраты	DAS28	CER	Затраты	DAS28	CER	Затраты	DAS28	CER
МТЖ	2366	26,5	89,2	4732	35,3	134,1	9464	47,1	200,9
МТ	171,3	22,2	7,7	346,6	27,8	12,4	685,3	33,4	20,5
Багеда	792	17,6	45,2	1584	23,5	67,4	3168	26,5	119,5

Полученные результаты (табл. 18, 19) в целом свидетельствуют о том, что наибольшие затраты наблюдаются в группе МТЖ (9464) и наименьшие в группе МТ (685,3). При этом разница в затратах между парентеральной и пероральной лекарственных форм МИ (МТЖ и МТ) существенна: через 6 мес от начала терапии МТЖ дороже МТ в 13,6 раза, через 12 мес – 13,8 раза.

Таблица 19

Повременные затраты и коэффициенты CER при применении рассматриваемых в модели стратегий лечение РА с учетом снижения индекса ACR 70%

Группа пациент ов	3 мес			6 мес			12 мес		
	затраты	ACR70	CER	затраты	ACR70	CER	затраты	ACR70	CER
МТЖ	2366	23,6	100,3	4732	36,4	130,2	9464	45,4	208,4
МТ	171,3	19,2	8,9	346,6	28,8	12,1	685,3	34,2	20,0
Багеда	792	18,3	43,2	1584	22,8	69,5	3168	35,4	89,4

В процессе анализа и оценке экономической эффективности применения современных БПВП - МТЖ, МТ и багеда в терапии РА в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии T2T и вычислением коэффициенты CER применительно к каждому рассматриваемому лекарственному препарату с учетом снижения индекса DAS28 и ответа по критериям ACR70), выявлено, что (табл. 18, 19) оптимальное соотношение затрат и эффективности наблюдалось в группу

пациентов с РА, получающих МТ. При этом итоговый показатель коэффициента CER составил для МТ - 20,3, для багеды - 119,5 и для МТЖ - 208, 4.

В целом, наибольшее значение коэффициента CER получено для МТЖ (CER=208,4), наименьшее - для МТ (CER=20,3). Применение МТ в лечения РА, обладающий наименьшее значение коэффициента CER. требует меньших затрат на достижение единицы эффективности при лечении РА, и может быть признана наиболее целесообразной с экономической точки зрения.

Согласно современным рекомендациям в терапии РА, помимо стандартных БПВП и по показаниям ГИБП, которые составляют основу современной фармакотерапевтической стратегии РА, широкое практическое применения нашли НПВП и ГК [9,123].

У обследованных пациентов наряду с ФЭК анализа и оценки эффективности МТЖ, МТ и багеды с целью определения структуры и общего объема прямых затрат на 12-мес фармакотерапии РА нами был рассчитан стоимость сопутствующий терапии. Основными препаратами сопутствующий терапии являлись: НПВП (вольтарен, мелоксикам, нимесулид), ГК (дипроспан, метипред) и второй БПВП - плаквенил (табл. 20).

Результаты анализа и оценки затрат на препаратов сопутствующий терапии у пациентов группы МТЖ, МТ и багеды представлены отдельно по группам в табл. 20. Как видно из табл. 20 затраты на каждый из препаратов группы сопутствующий терапии в зависимости от эффективности препаратов базисного ряда демонстрируют динамичный характер на протяжении всего курса терапии (12 мес). Полученные результаты показывают, что наиболее высокие затраты на препаратов сопутствующий терапии наблюдается в группе багеды (2230, 3 сомони) и наименьшее в группе МТЖ (1376, 4 сомони).

Расчет стоимости 1 таб./амп, 12 мес лечения препаратов
сопутствующий терапии

Препарат	Группа МТЖ		Группа МТ		Группа Багеды	
	Стоим-ть 1 таб/амп	Стоим-ть 12 мес терапии	Стоим-ть 1 таб/амп	Стоим-ть 12 мес терапии	Стоим-ть 1 таб/амп	Стоим-ть 12 мес терапии
Вольтарен	11	37,4	11	49,5	11	63,8
Нимесулид	1,5	162	1,5	360	1,5	450
Мелоксикам	1,1	143	1,1	215,6	1,1	269
Дипроспан	45	165	45	270	45	360
Метипред	1,3	225	1,3	2257	1,3	387,2
Плаквенил	5	635	5	675	5	862,5
ВСЕГО	1376,4		1795		2230,3	

В целом результаты анализа и определение стоимости сопутствующий терапии у пациентов группы МИЖ, МТ и багеды однозначно свидетельствуют о том, что как объем и структура, так и уровень прямых затрат на терапии препаратов сопутствующего ряда имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с характером ответа на терапии БПВП. Результаты сравнительного анализ оценки затратной эффективности БПВП позволяет констатировать, что высокая эффективность препаратов базисного ряда является основным фактором, который минимизирует затраты на терапии препаратов симптоматического ряда.

Таким образом, результаты ФЭК исследования с анализом и оценки затратной эффективности применении современных БПВП – МТЖ, МТ и багеды в рамках стратегии Т2Т у пациентов с активным РА демонстрируют следующее: а) наиболее затратным препаратом является МТЖ (раствор для

подкожного введения – 7,5 – 25 мг в 1 мл), стоимость которого составляет 182 сомони за одну упаковку, а наименее затратным – МТ (в таблетках) со стоимостью 92 сомони; б) среди БПВП наибольшее затраты на применение препаратов симптоматического ряда требует багеда, наименее – МТЖ; в) наличие у МТЖ: ранний ответ на терапии, высокая частота достижения клинической ремиссии. минимизации потребности пациентов с РА не только к НПВП и ГА, но и к высокочитратных ГИБП и хороший профиль переносимости делают монотерапии МТЖ наиболее перспективным в рамках стратегии T2T у таджикских категории пациентов в условиях практически недоступности ГИБП; г) индекс DAS28 и критерии ACR 70% являются наиболее приемлемые инструментами в оценке эффективности фармакотерапии РА в рамках фармако–экономического анализа эффективности БПВП; д) ведущими факторами. положительно влияющие на затратную эффективность БПВП у пациентов с активным РА являются: раннее начало терапии (в пределах «окно возможности»), активное участие пациента в лечебном процессе, отсутствии ИНП и коморбидных спутников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировая ревматологическая наука на протяжении десятилетий держит РА в центре внимания. Непрерывно изучаются проблемы его распространенности, активно ведутся поиски механизмов патогенеза, новых диагностических возможностей и подходов к терапии заболевания и их внедрение в реальную клиническую практику [1,43,80,92,95,246].

Согласно статистическим данным, в мире РА страдает более 20 млн человек [3, 35, 219]. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3-4%, при этом до 50% пациентов становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни. [10,36,171]. Более того, с одной стороны, пациенты с РА нуждаются в более частом посещении врача, большем количестве лабораторных и других диагностических исследований, дорогостоящих лекарственных препаратов, частых госпитализациях и потребности в организации социальной помощи и ухода [3,35,41,88,246], а с другой - около 1/3 больных через 10 лет от начала РА нуждаются в хирургическом вмешательстве: эндопротезировании суставов, артроскопической синовэктомии, корригирующих операциях на кистях и стопах [3,138,139].

В полисиндромной картине РА наряду с типичным суставным синдромом наблюдается широкий спектр висцеральных проявлений заболевания (нередко с высоким прогностическим рейтингом - так называемые "Мальма критерии") [34,54,73,181,257] и коморбидных и/или мультиморбидных [9,52,80,88,105,108]. Указанные факторы во многом осложняют без того трудную задачу лечения основного заболевания и диктуют необходимость пересмотра терапевтической стратегии заболевания в плане его как оптимизации, так и интенсификации, что многократно увеличивает затраты на лечение [56,57,152,153].

Все вышеизложенное, с одной стороны еще больше укрепляет положение о медицинском и социальном значении РА, а с другой - позволяет рассматривать его как одно из самых тяжелых высокочастотных хронических заболеваний человека с тяжелой экономической нагрузкой на систему

национального здравоохранения любого государства и требует долгосрочного и дорогостоящего лечения [10,12,22,25,44,122].

Достигнутые за последние два десятилетия существенный прогресс в изучении ключевых вопросах патогенеза РА, ранней диагностики, идентификации предикторов неблагоприятного прогноза [44,79,82,122], и в вопросах фармакотерапии заболевания, связанных с появлением в арсенале практикующих ревматологов высокоэффективных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (МТ и ЛЕФ) и, что особенно важно - разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способствовали расширению возможностей патогенетической терапии заболевания [10,22,48,56,122,244].

Другим немаловажным фактором, который способствовал коренному пересмотру терапевтической стратегии РА, является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии «Тreat to Target – T2T» - «Лечение до достижения цели» [43,44,122, 244]. Стратегия T2T, которая, с одной стороны, аккумулирует в себя и всесторонне отражает научные достижения и богатый клинический опыт ведения пациентов с РА, а с другой - широко инкорпорирована в национальных рекомендациях по лечению заболевания, в настоящее время получила всемирное признание [49,62, 85,122,144].

В проблеме РА существуют ряд факторов, наличие которых серьезно осложняют вопросы, связанные с терапией заболевания и диктуют необходимость дальнейшего исследования: а) неясность этиологии, чрезвычайная гетерогенность патогенетических механизмов, клинических форм и течения заболевания; б) существующие определенные сложности в вопросах ранней диагностики и оценки эффективности проводимой терапии; в) высокая стоимость лечения заболевания; г) практически постоянное присутствие широкого спектра коморбидных и мультиморбидных спутников, прежде всего КВП, связанных с ранним и ускоренным развитием АС и частым присоединением АГ [38,76,80,88,218,246].

Однако, несмотря на достигнутые в последние годы заметные успехи в вопросах терапии РА, заболевание остается хроническим, и лечение пациентов продолжается практически на протяжении всей их жизни, требуя существенных экономических затрат [44,123]. В этой связи анализ и оценка экономической целесообразности стратегии Т2Т с применением МТ и ЛЕФ, которые являются препаратами выбора в терапии РА [34,62,74,222], диктует необходимость целенаправленного исследования, на основе клинико-экономического анализа.

В этом аспекте и представляется нам целесообразным обсудить результаты эффективности и экономической целесообразности применения различных лекарственных форм МТ и дженерика ЛЕФ (багеды) в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии Т2Т у пациентов с активным РА.

Учитывая все изложенное выше, целью настоящего исследования явилось изучение и оценка клинико-экономической характеристики активной контролируемой терапии РА, основанной на принципах стратегии Т2Т с применением различных лекарственных форм МТ и ЛЕФ (багеды) при 12-месячном наблюдении.

Согласно протоколу настоящего исследования (рис. 2) и с учетом критериев включения и исключения, разработанные для данной работы в исследование были включены 104 пациента с достоверным ранним (по критериям ACR/EULAR, 2010 г.; n=25) и развернутым (по критериям ACR, 1987 г.; n=79) РА.

Последние годы как в наших предыдущих исследованиях [61,62], так и в работах других авторов были идентифицированы ряд факторов, наличие которых в определенной степени лимитирует широкое внедрение основных принципов и рекомендаций стратегии Т2Т в клиническую практику: а) высокая стоимость не только ГИБП, но и современных БПВП - инъекционные формы МТ (МТЖ) и ЛЕФ; б) существующие трудности в ранней диагностике РА, объективной и многократной оценке активности

заболевания и верификации состояния клинической ремиссии; в) низкая приверженность к лечению у большинства пациентов с РА [25,44,47,56,79,80].

В этой связи на начальном этапе выполнения настоящего исследования нами были изучены и оценены эффективность применения классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г., индекс SDAI (клинический индекс оценки активности заболевания) и приверженность пациентов с РА к лечению БПВП в реальной клинической практике.

В стратегии T2T раннее эффективное и более агрессивное лечение заболевания с широким применением современных БПВП (МТ, ЛЕФ) и ГИБП является общепризнанным принципом новой стратегии лечения РА [112.263,266]. В этой связи ранняя диагностика РА в рамках стратегии T2T приобретает особый статус и играет решающую роль в достижении конечной цели новой стратегии - достижение состояния НАЗ/ремиссии.

Учитывая, с одной стороны отсутствие по-настоящему патогномоничных признаков и выраженная вариабельность первичных симптомов и вариантов дебюта РА, а с другой неэффективность общеизвестных диагностических критериев ACR (1987 г.) в ранней диагностике РА в 2010 г. ACR совместно с экспертами EULAR были представлены новые классификационные критерии РА - критерии ACR/EULAR, 2010 г., основополагающими положениями которых являются тщательный анализ и оценка: а) количества пораженных суставов; б) серологических маркёров заболевания (РФ и АЦЦП); в) продолжительности симптомов; г) острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ) [47,124].

Из общего количества обследованных нами пациентов (n=104), у 25 больных диагноз РА был верифицирован при первой госпитализации в клинику пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино (на базе ревматологического отделения ГМЦ 2, г. Душанбе), при продолжительности заболевания не более 6 мес.

С учетом основных диагностических позиций ACR/EULAR (2010 г.) [47], направленных на раннюю диагностику РА, нами последовательно были решены следующие задачи: а) активный поиск и идентификация упорно болезненных и, что особенно важно воспалённых суставов; б) выделение наиболее отличительных особенностей установленного суставного синдрома; в) определение степени позитивности обследованных пациентов с предполагаемым диагнозом РА по РФ и АЦЦП; в) установление длительности синовита и/или продолжительности "ревматоидного анамнеза"; г) определение значения "острофазовых параметров воспаления", прежде всего СОЭ, и СРБ.

После решение поставленных задач и целенаправленного анализа и оценки полученных результатов согласно представленным требованиям новых классификационных критериев, диагноз ранний РА считали верифицированным только у тех пациентов, которые набрали как минимум 6 баллов из 10 возможных по 4 позициям в рамках критерии ACR/EULAR (2010 г.)

В процессе тестирования основных диагностических позиций классификационных критериев ACR/EULAR (2010 г.) в реальной клинической практике нами были получены следующие практические результаты: а) наиболее отличительными особенностями суставного синдрома в дебютном этапе РА являются воспалительное поражение значительного количества (4-10) мелких суставов, прежде всего ПФ, ПМФ и ПФ суставов стопы, а также стойкость или резистентность синовита к противовоспалительной терапии; б) подавляющее большинство обследованных больных (84,0%) продемонстрировали высокую позитивность по АЦЦП, что в значительной степени превышало аналогичные данные в отношении РФ (слабопозитивность у 56% обследованных больных) и укрепляет позиции АЦЦП, как одного из самых высокоспецифических биомаркеров РА; в) несмотря на многочисленности так называемых показателей "острой фазы воспаления", определения уровня СРБ с помощью

современных высокочувствительных методов (латекс-агглютинации) и СОЭ в динамике, по-прежнему сохраняют свои позиции как ценные параметры в ранней диагностике РА. Аналогичные результаты в процессе тестирования классификационных критериев ACR/EULAR (2010 г.) в реальной клинической практике ранее были получены и другими исследователями [51,111,229,237,247].

Средняя продолжительность "ревматоидного анамнеза" как у наших пациентов, так и в работах других исследователей [111,133,243,248] составило – $4,5 \pm 1,2$ мес, что свидетельствует о высокой чувствительности и информативности диагностических критериев ACR/EULAR (2010 г.) в реальной клинической практике.

Таким образом, полученные нами результаты в процессе тестирования новых классификационных критериев РА (ACR/EULAR, 2010 г.) в реальной клинической практике, которые разрабатывались с прицелом на раннюю диагностику заболевания и, что особенно важно, своевременную идентификацию пациентов, нуждающихся в раннем назначении современных БПВП и/или ГИБП, свидетельствуют о высокой информативности и чувствительности данных критериев в верификации диагноза РА в дебютном этапе заболевания, что соответствуют данными других исследователей [11,51,60,133,229,248].

В связи с вышеизложенным и данные литературы [51,111,237,247], широкое внедрение классификационных критериев ACR/EULAR (2010 г.) в клиническую практику, с целью ранней диагностики РА и раннего агрессивного лечения заболевания, в рамках стратегии «Т2Т» в приобретает особое значение в достижении конечной цели терапии - состояния НАЗ/ремиссии.

В практической ревматологии с целью оценки и мониторинга как активности РА, так и эффективности проводимой терапии, широкое применение нашли индекс DAS28 и критерии ACR [9,93,107,124,125]. В процессе применения индекса DAS28 и критерии ACR в клиническую

практику исследователи заметили, что, с одной стороны вычисление DAS28, также как в оригинальном варианте индекса, демонстрирует сложности и требует применения специальной вычислительной техники, а с другой - оценка активности РА и эффективности проводимой терапии по критериям ACR не может быть измерен в абсолютных числах [9,93,124,157], что в определенной степени ограничивает широкое внедрение данных инструментов в практическую ревматологию.

С учетом вышеизложенного обстоятельства эксперты EULAR на базе DAS28 разработали и представили более упрощенный индекс активности болезни - SDAI (клинический индекс оценки активности заболевания) [187,189].

В процессе выполнения данного исследования нами была поставлена задача сравнительно оценить значение индексов DAS28 и SDAI в оценке активности воспалительного процесса при РА. Суммарное значение индекса SDAI в среднем у обследованными нами пациентов (n=104) составил $29,4 \pm 1,7$ (17,2-41,3) баллов. В целом было установлено тесной ассоциативной взаимосвязи между индексов DAS28-СОЭ и SDAI в оценке активности воспалительного процесса при РА, о чем ранее сообщали и другие исследователи [93,157,200,266]. Подобная закономерность нами, также как и другими авторами, была зарегистрирована и при сравнительной оценке эффективности проводимой активной противовоспалительной терапии и верификации состояния НАЗ/ремиссия у больных активным РА [157,187,200,243].

Представленные результаты и данные других исследователей показывают, что предложенный экспертами EULAR упрощенный индекс активности болезни - SDAI (разработанный на базе индекса DAS28) отличается простотой вычисления, достоверно коррелирует как с индексом DAS28, так и с другими общеизвестными клинико-лабораторными параметрами активности РА (СРБ, СОЭ) [93,187,200,243] и требует широкого внедрения в практическую ревматологию в качестве информативного

инструмента с целью проведения качественного мониторинга активности РА и, что особенно важно, эффективности проводимой терапии, в том числе верификации состояния клинической ремиссии [157,171,178,187,189].

В первом принципе стратегии Т2Т - лечение РА следует проводить на основании совместного решения пациента и ревматолога" - особо подчеркивается важность союза ревматолога и больного в успехе терапии РА [44,62,101,111,112,254]. Следует отметить, что в процессе планирования современной концепции фармакотерапии РА - стратегии Т2Т, эксперты EULAR первоначально разработали версию рекомендаций для больных, как логическое следствие первого общего принципа концепции Т2Т, который подчеркивает важность активного участия и роли пациента в успехе терапии РА [44,101,112,]. В целом первый принцип стратегии Т2Т ставит перед врачом задачи: а) регулярного анализа, оценки и мониторинга приверженности пациентов с РА к лечению; б) обязательного обучения пациентов в рамках Школы здоровья "Ревматоидный артрит", основанной на реальных потребностях больного.

Полученные нами раннее результаты и данные современных исследователей [61,62] свидетельствуют о том, что в реальной клинической практике достижение конечной цели стратегии Т2Т - состояния НАЗ/ремиссия при РА становится возможным только при условии приверженности пациента к лечению, поскольку очень часто неэффективность терапии является следствием низкой комплаентности больного [58,62,65,92,117,146].

С учетом вышеизложенного в начальном этапе настоящего исследования нами были анализированы и оценены состояние приверженности пациентов с РА к лечению, которым ранее (до момента включения в настоящее исследование) рекомендовался длительный прием БПВП (кроме МТ и ЛЕФ). С этой целью при опросе пациентов, изучени записей в амбулаторных и стационарных картах больных нами были получены данные о проводимой медикаментозной терапии до момента

включения пациентов в настоящее исследование. В этом плане в качестве объекта анализа и оценки были выбраны следующие параметры: длительность "ревматоидного анамнеза" к моменту назначения каждого препарата из группы БПВП, продолжительность его применения, дозы, эффективность.

Частота назначения и дозировки, как НПВП, так и препаратов патогенетической терапии РА (БПВП), обследованным пациентам до первой госпитализации в клинику представлены в табл. 3. В целом среди обследованных больных БПВП, в основном далагил, плаквенил и сульфасалазин, принимали периодически курсами (нерегулярно) всего 45 пациентов (43,2%), из-за чего эти пациенты были объединены в одну группу, что в корне противоречит современным взглядам о лечении РА [1,34,43,123,263].

Приверженности больных РА к лечению БПВП были изучены и оценены с учетом: а) продолжительность и регулярность приема препарата; б) общая продолжительность (число, мес) приема БПВП с вычислением его отношение к продолжительности "ревматоидного анамнеза" от момента верификации диагноза РА. Полученные в этом аспекте результаты свидетельствуют о присутствии низкой приверженности к лечению БПВП у подавляющего большинства пациентов с РА, ранее принимавших БПВП в амбулаторных условиях - 82,2%. Среди пациентов данной группы количество пациентов, приверженных к базисной терапии РА, в целом составило 8 (17,8 %) больных.

В целом, представленные нами результаты анализа и оценки приверженности больных РА к БПВП в момент включения пациентов соответствуют данным литературы [62,101,128,254] и однозначно свидетельствуют о присутствии низкой приверженности к терапии БПВП у подавляющего большинства пациентов (82,2%).

С учетом, с одной стороны, присутствия низкой приверженности у подавляющего большинства пациентов с РА к лечению БПВП, с другой -

необходимости активного и грамотного участия пациентов в свете имплементации стратегии T2T в реальную клиническую практику, все обследованные пациенты (n=104) в первые 1,5-2 недели пребывания в стационаре обучались в Школе здоровья «Ревматоидный артрит». В результате чего спустя 3 мес от начало лечения нами было зафиксировано статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение числа приверженных больных РА к лечению БПВП, о чем ранее сообщали и другие авторы [101,128,143].

С целью решения поставленных задач, анализ и оценка проводимой активной противовоспалительной терапии в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии T2T в исследование было включено 104 больных с активным достоверным ранним (по критерии ACR/ EULAR, 2010 г.; n=25) и развернутым (по критерии ACR/ EULAR, 2010 г.; n=79) РА (86 женщин и 18 мужчин).

В зависимости от характера и интенсивности проводимой терапии и согласно дизайну настоящего исследования, основанной на принципах стратегии T2T, все пациенты были распределены на следующее 3 групп: а) I группа – группа МТЖ (n=34); б) II группа – группа МТ (n=36); в) III группа – группа багеды (n=34). Пациентам I и II группы получали МТЖ (подкожно) и МТ (перорально) в стартовой дозе 7,5 мг/нед с быстрой эскалацией дозы препаратов до 20-25 мг/нед. В итоге I группы МТЖ 2,8, 18 и 6 больных получали 10,15,20 и 25 мг/нед МТЖ подкожно (еженедельно) и во II группы 4,10,19 и 4 больных получали соответственно 10, 15, 20 и 25 мг/нед МТ перорально (еженедельно); в) III группа (n=34) - пациенты, которым в качестве первого БПВП была назначена генерик ЛЕФ - багеда (Турция) по стандартной схеме: в первые 3 дня 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут.

Согласно протоколу настоящего исследования и в соответствии основных рекомендаций стратегии T2T [112,208,263] в зависимости от ответа к проводимой терапии спустя 3 мес от начало лечения обследованные пациенты I, II и III группы были соответственно разделены на две группы: а)

пациенты с положительным ответом на монотерапии МТ, МТЖ и багеды, которым было рекомендовано продолжить прием указанных препаратов; б) пациенты у которых не было зарегистрировано достижения состояния НАЗ/ремиссии, которым был рекомендован прием дополнительный прием плаквенила в дозе 0,2 г/сут, и пациенты у которых устойчиво сохранялась высокая активность заболевания - ГК в низких дозах - < 10 мг/сут (метипред 4-8 мг/сут). В целом, к 3 мес терапии, среди пациентов I, II и III групп 16 (47,04%), 20 (58,8%) и 22 (60,9%) больных соответственно имели потребность к дополнительному назначению второго БПВП - плаквенила (0,2 г/сут) а 8 (23,5%), 9 (24,9%) и 12 (35,3%) больных соответственно - к ГК (метипред < 10 мг/сут).

Пациенты I и II группы на следующей день (через сутки) после подкожной инъекции МТЖ или перорального приема МТ регулярно принимали фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед.

Обследование пациентов проводили по стандартной программе, включающей оценку влияния терапии через 3, 6 и 12 мес на уровне клинико-лабораторных и иммунологических параметров активности РА. С целью оценки динамики активности РА и эффективности проводимой терапии применялись общепринятые клинико-лабораторные параметры активности РА: интенсивность болевого синдрома по ВАШ, ЧБС, ЧВС, СОЭ, СРБ и серомукоид, а также уровня ФНО а, ИЛ- 6 и показатели клеточного и гуморального иммунитета - CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG. С целью мониторинга и суммарной оценки эффективности проводимой противовоспалительной терапии в интенсивном режиме и верификации состояния НАЗ/ремиссии у обследованных пациентов на всех этапах исследования применялись современные общепринятые международные инструменты: индексы DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, критерии ACR 20%/50%/70%, опросник HAQ [9,124]. У обследованных пациентов с целью верификации состояния НАЗ/ремиссии на фоне проводимой активной контролируемой противовоспалительной терапии нами было

верифицировано согласно рекомендации EULAR C((DAS28-COЭ<2,6) и и ACR/EULAR [47,123,189,237].

У обследованных пациентов I, II и III групп все анализируемые клиничко-лабораторные показатели активности РА исходно и в динамике регистрировались в специально разработанных картах.

Наряду с приемом БПВП пациенты принимали НПВП и ГК. Глюкокортикоиды получали 18 больных в дозе <10 мг/сут в пересчете на преднизолон. Доля пациентов, принимавших дополнительно низкие дозы ГК на момент начала исследования среди больных I, II и III группы, составила 14%, 19,4% и 17,6% соответственно. Все пациенты I, II и III группы получали и терапию НПВП (преимущественно мелоксикам и нимесулид) в общепринятых терапевтических дозах. **В первые 1,5-2 недели все обследованные пациенты проходили полный курс обучения в рамках Школы здоровья "Ревматоидный артрит".**

Согласно требованиям к внедрению основных принципов стратегии T2T в клинической практике [112,208,213]. у всех обследованных пациентов I, II и III группы регулярно – на всех этапах исследования (через 3, 6 и 12 мес) оценивалось характер и степень эффективности проводимой терапии с целью решение вопроса о тактики дальнейшего лечения пациента. В момент завершения исследования – через 12 мес были представлены итоговые результаты проводимой терапии. Результаты анализа и оценки общепринятых клиничко-лабораторных параметров активности РА у пациентов I, II и III группы в динамике на фоне активной терапии представлены в табл. 5, 6 и 7.

Полученные нами результаты в процессе анализа и оценки общепринятых клиничко-лабораторных показателей активности РА спустя 3 мес от начало лечения у пациентов I, II и III групп, согласуются с данными других исследователей [13,72,107,112,133,163] и в целом демонстрируют статистически значимую положительную динамику ВАШ, ЧБС, ЧВС, СОЭ, СРБ и серомукоида (табл. 6,7,8).

Однако полученные результаты при сравнительной оценке изучаемых клинико-лабораторных параметров активности РА у пациентов I, II и III групп свидетельствуют о том, что наиболее яркая статистически значимая ($p < 0,05-0,01$) положительная динамика клинико-лабораторных показателей активности РА к 3 мес терапии имела место у пациентов I группы (на фоне прием МТЖ) (табл. 6) и наиболее худшая динамика - у пациентов III группы. В отличие от пациентов I и II группы, большинство пациентов III группы демонстрировали статистически значимые сдвиги указанных параметров активности РА спустя 6 мес от начала активной противовоспалительной терапии. Аналогичные результаты в процессе анализа и оценке эффективности современных БПВП (МТ и ЛЕФ) ранее получали и другие авторы [14,44,111,112,162].

Полученная положительная динамика вышеперечисленных показателей активности РА у пациентов, II и III группы сохранялось в течение всего последующего периода наблюдения и в момент завершения исследования (через 12 мес) положительные сдвиги изучаемых показателей активности РА как в данной работе, так и в исследованиях других авторов [112,113,128,172] наиболее ярко были представлены у пациентов I группы (группа МТЖ) по сравнению с пациентами II и III групп.

В целом при сравнительном анализе и оценке характера и особенности динамики общепринятых клинико-лабораторных параметров активности РА на фоне активной дифференцированной противовоспалительной терапии с применением современных БПВП (МТЖ, МТ, багеды), основанной на принципах стратегии T2T наиболее существенные и статистически высоко достоверные ($p < 0,001$) сдвиги изучаемых показателей активности РА наблюдались у пациентов ранним РА ($n=25$), что подтверждается высокой частотой развития состояния НАЗ/ремиссии (у 88,0% обследованных) в момент завершения исследования. Представленные результаты подтверждают и расширяют данные литературы [34,49,80,188,196] о том, что ранняя стадия РА является тем периодом, когда активная

противовоспалительная терапия с применением современных БПВП в интенсивном режиме, особенно в рамках стратегии Т2Т позволяет положительно модифицировать клиническое течение заболевания [62,111,270,271].

Известно, что в сложном и многокомпонентном патогенезе РА формируется состояние дисбаланса в цитокиновой сети с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО α и ИЛ 6), которому в настоящее время придают важнейшую роль в патогенезе заболевания [76,103,115,132,175]. С учетом данного обстоятельства - ключевой роли ФНО α и ИЛ - 6 в патогенезе РА, у нас также, как и в исследованиях других авторов [123,124] объектом анализа и оценки у I и II групп стали изучение уровня указанных цитокинов и ряда параметров клеточного и гуморального иммунитета у пациентов на фоне активной противовоспалительной терапии с применением различных лекарственных форм МТ.

До начала противовоспалительной терапии у пациентов I и II групп было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) увеличение уровня ФНО α , ИЛ-6, а также изучаемых показателей клеточного (CD4+, CD8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитета. В процессе изучения иммунологических показателей у пациентов с РА выявленные нами, также как и у других исследователей [24,28,62,112,154,166], положительные корреляционные связи, с одной стороны между ФНО- α и РФ ($r=0,2$; $p < 0,01$), ФНО- α и СРБ ($r=0,3$; $p < 0,01$), ФНО- α и ВАШ ($r=0,4$; $p < 0,01$), а с другой - между ИЛ - 6 и АЦЦП ($r=0,2$; $p < 0,01$), свидетельствуют о том, что ФНО- α и ИЛ - 6 являются достаточно значимыми патогенетическими факторами в патогенезе и эволюции РА.

Полученные результаты и данные литературы [28,62,112,154] свидетельствуют о том, что у пациентов I и II группы высокая клинико-лабораторная эффективность МТЖ и МТ и достижение состояния НАЗ/ремиссия у подавляющего большинства обследованных больных (78,2% и 73, % соответственно) тесно ассоциируется с снижением уровня ФНО α ,

ИЛ - 6 и параметров клеточного и гуморального иммунитета. Однако при сравнительном анализе и оценки характера и особенности динамики показателей цитокинового профиля (ФНО а, ИЛ - 6), клеточного и гуморального иммунитета (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) на фоне активной дифференцированной противовоспалительной терапии с применением различных лекарственных форм МТ наиболее существенные и статистически высоко достоверные ($p < 0,001$) сдвиги уровня ФНО а и ИЛ - 6 и изучаемых показателей клеточного и гуморального иммунитета были зарегистрированы у пациентов I группы (на фоне приема МТЖ).

В момент завершения исследования (через 12 мес) на фоне монотерапии МТЖ ($n=18$) и МТ ($n=16$) и у части пациентов ($n=16$ и $n=20$ соответственно) в сочетании с плаквенилом было установлено статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) снижение уровня практически всех изучаемых иммунологических параметров, что соответствует данным литературы [28,72,74,109,221]. В целом полученные результаты соответствуют материалам Российского исследования РЕМАРКА [21,111,112] и других клинических исследований [74,109,210,220,221,], и свидетельствуют о том, что МТ, наряду с собственной противовоспалительной активностью, о чем свидетельствует достоверное снижение клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА, в первые 3 мес терапии, демонстрирует и достаточно выраженную иммуносупрессивную эффективность, особенно при применении парентеральной формы препарата (МТЖ).

Среди обследованных больных МТЖ, МТ и багеды в сочетании с плаквенилом (с 3 мес терапии) и низкими дозами ГК (с 6 мес терапии) получали 47,04, 55,4, 70,6% и 11,8,13,6 и 14,% больных соответственно. На фоне комбинированной терапии – МТ в сочетании с плаквенилом и низкими дозами ГК у пациентов I, II и III групп к 12 мес терапии нами было зарегистрировано заметное увеличение количества больных, достигших состояния НАЗ – 12,5% 15,4 и 21,2% соответственно, что ранее

наблюдалась и в исследованиях других авторов [29,34,85,113,123,125]. Итоги комбинированного применения БПВП в сочетании с низкими дозами ГК у пациентов с резистентными формами РА и с наличием ИНП показывают, что в связи с малодоступностью ГИБП дополнительное применение 2 БПВП (плаквенила) и ГК является своего рода альтернативным способом в терапии пациентов с «рефрактерными» формами РА [34,62,113,125].

Через 6 мес от начала активной терапии у всех пациентов I, II и III групп, достигших состояния НАЗ/ремиссии прием ГК был отменен. К этому сроку наблюдения у подавляющего большинства больных I, II и III группы также удалось отменить прием НПВП, а остальные пациенты прием данных препаратов продолжали в режиме по потребности. Максимальное ограничение как НПВП, так и ГК как справедливо замечают и другие исследователи, безусловно является важным фактором, направленным на минимизацию затрат в лечении РА [24,25,37,38].

В целом, все используемые БПВП (МТЖ, МТ и багеда) в терапии РА за весь период наблюдения (12 мес) демонстрировали удовлетворительный профиль переносимости/безопасности. При этом, нами, также как и другими исследователями [28,66,72,74,162] максимальная частота НР регистрировалась на фоне приема МТ. При этом было установлено неустойчивый характер выявленных НР на фоне МТЖ и багеды, которые не потребовали отмены препаратов. В то же время НР, связанные с приемом МТ носили более устойчивый характер и отмена препарата в 1-й мес терапии потребовалась в 4-х случаях и эти пациенты были исключены из дальнейшего наблюдения.

Следующим объектом анализа и оценки у пациентов I, II и III группы являлась оценка динамики общей активности РА на фоне проводимого лечения по индексам DAS28, CDAI и SDAI. До начала активной противовоспалительной терапии значение индексов DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI у пациентов I, II и III группы соответствовало состоянию умеренной/высокой активности (табл.11-13).

Анализ и оценка динамики общей активности РА по индексам SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ на фоне активной противовоспалительной терапии с применением современных БПВП (МТЖ, МТ и багеды) у пациентов I, II и III группы показал, что через 3 мес терапии наблюдалось прогрессивное снижение активности заболевания по всем индексам во всех исследуемых группах. Аналогичны результаты ранее были получены в работах других современных исследователей [14,133,220,222]. В процессе анализа и оценки эффективности проводимой терапии по динамике индекса DAS28-СОЭ (табл. 10, 11, 12 и рис. 3) нами также как и другими исследователями [62,72,98,112,255] было установлено, что максимальное количество пациентов, у которых было верифицировано состояния НАЗ/ремиссии через 3 мес от начала терапии оказались в I (группа МТЖ) – 52,9% и II группы (группа МТ) – 44,3%. К этому сроку наблюдения максимальное число пациентов с высокой активностью РА по индексу DAS28-СОЭ были зарегистрированы среди пациентов III группы (группа багеды) – 35,35 (против 23,5 и 24,9% соответственно у пациентов I и II группы).

В момент завершения исследования (через 12 мес терапии) выявленная ранее закономерность в динамике индексов активности РА (SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ) у пациентов I, II и III группы как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов [133,162,220,223,255] приобрел еще более ярко выраженный характер.

Итоговые результаты анализа и оценки динамики общей активности РА по индексам SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ на фоне активной противовоспалительной терапии у пациентов I, II и III группы соответствуют данным, которые ранее были продемонстрированы в исследованиях РЕМАРКА [28,111,112] и других клинических исследованиях [68,22,136,162,220,221] и показывают, что в момент завершения исследования (через 12 мес от начала терапии) у подавляющего большинства пациентов во всех трех группах значение индексов DAS28-СОЭ, SDAI и CDAI соответствовали состоянию НАЗ/клинической ремиссии.

Полученные нами результаты и данные литературы [14,112,133,222] показывают, что обследованных пациентов с активным РА на всех этапах исследования ответ по критериям ACR 20/50/70% стабильно был более быстрым и весомым у пациентов I группы, чем по этим же параметрам у больных II и III групп.

В рамках стратегии T2T конечной целью терапии РА является достижение состояния клинической ремиссии, которая по данным литературы обуславливает, не только снижение риска потери трудоспособности и инвалидности [44,112,263,267,271], но и увеличение продолжительности жизни пациентов до популяционного уровня, прежде всего за счет минимизации риска развития ССО [14,109,168,174,235,255], которые являются общепризнанной причиной преждевременной летальности больных РА [116,119,136,174,179]. В настоящее время основными международными инструментами в верификации состояния клинической ремиссии при РА являются критерии EULAR (DAS28<2,6?) и ACR/EULAR, 2011, г. [187,189,249]. Согласно данным современных исследователей при РА (как и при других хронических заболеваниях) только достижение "стойкой" (стабильной -sustained, глубокой - deep) ремиссии, а не временной ремиссии (с периодами обострения болезни), ассоциируется с благоприятным исходом заболевания [79,195,199,235].

У обследованных нами пациентов верифицированное состояние клинической ремиссии в самые ранние сроки терапии (через 3 мес) (по критериям ACR/EULAR, 2011, г.) носила стойкий характер и как показали результаты дальнейшего наблюдения, до момента завершения исследования (через 12 мес) среди пациентов данной категории не было случаев обострения РА, даже на фоне деэскалации дозы МТ [№62, 63 НЕЛ, 2018], отмены ГК и приема НПВП в режиме по потребности. Представленные нами результаты совпадают с данными других исследователей [79,112,178,197,199] и подтверждают роль критериев ACR/EULAR, 2011, г. в верификации, так называемым «стойкой - sustained» ремиссии [79,167,178,195,199].

В результате комплексного изучения и оценки основных клинико-лабораторных, показателей, отражающих активности РА и наличие состояния клинической ремиссии нами, также как и других современных исследователей были идентифицированы ряд факторов, которые являлись "предикторами" последующего развития состояния ремиссии у пациентов с РА: а) раннее назначение МТЖ с быстрой эскалацией дозы препарата, особенно в пределах "окно возможности"; б) прогрессивное снижение концентрации ФНО а, ИЛ-6, РФ и АЦЦП на фоне терапии; в) положительная динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета [79,211,235,238,243].

В заключение в ходе критического анализа и оценке итоговых результатов данного исследования и их сопоставлении с нашими предыдущими результатами [61,131], а также с данными исследователей из РФ [14,28,111,112,162], других странах СНГ [8,55,60,67] и дальнего зарубежья [210,220,221,244,266,271], нами были идентифицированы наиболее отличительные особенности применения современных БПВП (МТЖ, МТ и багеды) у пациентов с активным РА в условиях тщательного контроля, основанном на принципах стратегии Т2Т: а) применение МТЖ, МТ и багеды у пациентов с активным РА в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля и улучшение комплаентности больных, демонстрирует удовлетворительный профиль эффективности/безопасности/доступности; б) по эффективности и достижению конечной цели стратегии Т2Т (состояния НАЗ/ремиссии) МТЖ превосходит не только багеду, но и МТ; в) применение МТЖ в интенсивном режиме - с быстрой эскалацией дозы препарата до 20-25 мг/нед и по показаниям в сочетании с плаквенилом и низкими дозами ГК, ассоциируется с более выраженным клиническим эффектом и высокой частотой развития клинической ремиссии - у 47,1% больных (против 33,4 и 26,5% больных на фоне приема МТ и багеды соответственно), что, с одной стороны позволяет идентифицировать группу больных, хорошо отвечающих на монотерапию

МТЖ (в первые 3 мес терапии), а с другой - в значительной степени ограничивает потребность пациентов к ГИБП, что имеет принципиальное значение в совершенствовании стратегии Т2Т; г) МТЖ (от части и МТ) наряду с яркой противовоспалительной эффективностью, демонстрирует и иммуносупрессивную активность. При этом, если учесть данные литературы, препарат в отличие от всех остальных БПВП обладает специфической "антиатерогенной" [51,61,74,111,264] и "вазокардиопротективной" [74,112,113,119,255] активностью.

В процессе проведенного ФЭК - исследования применения БПВП (МТ, ЛЕФ) в терапии РА в рамках стратегии Т2Т, нами были проанализированы и отобраны наиболее доступные и в тоже время информативные критерии анализа и оценки эффективности терапии РА, необходимые для ФЭК анализа: а) количество пациентов с РА (%) с умеренным/хорошим/очень хорошим ответом по критериям ACR 20/50/70% ; б) количество пациентов с РА, достигших состояния клинической ремиссии по индексу DAS28-СОЭ [44,93,107,121,123].

С учетом большой востребованности затраты на лекарственных препаратов, которые составляют значительной частью прямых медицинских расходов (Direct medical costs) [25, 33], в оценке общей стоимости лечения РА и других хронических заболеваний человек, а нами также как и других исследователей [3,38,43,116] в качестве основного объекта ФЭК- анализа определялось прямые затраты на лекарственную терапию РА в течение 12 мес с применением: а) БПВП (МТЖ, МТ, багеды, плаквенил); б) препаратов сопутствующей терапии (НПВП - нимесулид, мелоксикам, вольтарен, ГК - дипроспан, метипред). с учетом средние розничные цены на эти препараты в аптеках г. Душанбе по состоянию на февраль 2018 г.

Режим дозирования используемых препаратов соответствовал не только требованиям инструкций по медицинскому применению как БПВП, так и препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК), но и современные

рекомендации по оптимальному применению названных препаратов в терапии РА [123,124].

С учетом гетерогенности терапевтической эффективности применяемых БПВП (МТЖ, МТ, баgedы) нами были рассчитаны стоимость эффективной суточной и курсовой (стоимость 12 мес лечения) дозы каждого препарата отдельно [38,43].

Полученные нами результаты и данные литературы [44,48,74,162] показывают, что среди современных БПВП, которые нашли широкого применения в практической ревматологии в терапии РА, наименее затратной явилась 12 месячная монотерапия МТ (685, сомони), наиболее затратной - МТЖ (9464 сомони). В то же время монотерапии баgedы по годовой затратам занимает промежуточное место между МТЖ и МТ (3168 сомони). При этом следует отметить, что достоверность различий затрат на проведение монотерапии примененными БПВП в терапии РА составила $p < 0,001$.

С целью сравнительного анализа и оценки клинико-экономической эффективности применения современных БПВП в интенсивном режиме у больных РА в рамках стратегии Т2Т нами был рассчитан коэффициент "затраты-эффективность": $CER = C/Ef$ отдельно для каждого лекарственного препарата из группы БПВП: МТЖ, МТ, баgedы [24,25,38].

На основании разработанной модели оценки затрат с учетом ключевой роли индекса DAS28 в оценке как активности РА, так и эффективности проводимой терапии [9,123,149], нами была рассчитана «стоимость фармакотерапии» РА применительно к каждому рассматриваемому лекарственному препарату из группы БПВП. Полученные в этом плане результаты и данные литературы [??] свидетельствуют о том, что затраты на каждый из препаратов группы БПВП имеют динамичный характер и меняются на протяжении курса лечения.

В целом итоговые результаты данного исследования свидетельствуют о том, что наибольшие затраты наблюдаются в группе МТЖ (9464 сомони) и наименьшие в группе МТ (685,3 сомони). При этом разница в затратах между

парентеральной и пероральной лекарственных форм МИ (МТЖ и МТ) существенна: через 6 мес от начала терапии МТЖ дороже МТ в 13,6 раза, через 12 мес – 13,8 раза. В этой связи применение МТ в лечении РА, обладающий наименьшее значение коэффициента CER, требует меньших затрат на достижение единицы эффективности при лечении РА (DAS28), и может быть признана наиболее целесообразной с экономической точки зрения. Аналогичные результаты ранее были продемонстрированы в работах других современных исследователей [24,25,33].

Согласно современным рекомендациям в терапии РА, помимо стандартных БПВП и по показаниям ГИБП, которые составляют основу современной фармакотерапевтической стратегии РА, широкое практическое применение нашли НПВП и ГК [9, 85,123]. В этой связи, с целью определения структуры и общего объема прямых затрат на 12-мес фармакотерапии РА нами был рассчитан стоимость сопутствующей терапии, основными препаратами которого являлись: НПВП (вольтарен, мелоксикам, нимесулид), ГК (дипроспан, метипред) и второй БПВП - плаквенил.

Полученные результаты анализа и оценки затрат на препаратов сопутствующей терапии у пациентов группы МТЖ, МТ и багеды в зависимости от эффективности препаратов базисного ряда, с одной стороны демонстрируют динамичный характер на протяжении всего курса терапии (12 мес), а с другой стороны - показывают, что наиболее высокие затраты на препаратов сопутствующей терапии наблюдается в группе багеды (2230, 3 сомони) и наименьшее в группе МТЖ (1376, 4 сомони). Представленные данные однозначно свидетельствуют о том, что как объем и структура, так и уровень прямых затрат на терапии препаратов сопутствующего ряда имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с характером ответа на терапии БПВП, что позволяет констатировать факт о том, что высокая эффективность препаратов базисного ряда является основным фактором, который минимизирует затраты на терапии препаратов симптоматического ряда [9, 85,123].

Таким образом, результаты ФЭК исследования с анализом и оценки затратной эффективности применения современных БПВП – МТЖ, МТ и багеда в рамках стратегии T2T у пациентов с активным РА демонстрируют следующее: а) наиболее затратным препаратом является МТЖ (раствор для подкожного введения – 7,5 – 25 мг в 1 мл), стоимость которого составляет 182 сомони за одну упаковку, а наименее затратным – МТ (в таблетках) со стоимостью 92 сомони; б) среди БПВП наибольшие затраты на применение препаратов симптоматического ряда требует багеда, наименее – МТЖ; в) наличие у МТЖ: ранний ответ на терапии, высокая частота достижения клинической ремиссии. минимизации потребности пациентов с РА не только к НПВП и ГА, но и к высокочитратных ГИБП и хороший профиль переносимости делают монотерапии МТЖ наиболее перспективным в рамках стратегии T2T у таджикских категории пациентов в условиях практически недоступности ГИБП; г) индекс DAS28 и критерии ACR 70% являются наиболее приемлемые инструментами в оценке эффективности фармакотерапии РА в рамках фармако–экономического анализа эффективности БПВП; д) ведущими факторами. положительно влияющие на затратную эффективность БПВП у пациентов с активным РА являются: раннее начало терапии (в пределах «окно возможности»), активное участие пациента в лечебном процессе, отсутствии ИНП и коморбидных спутников.

ВЫВОДЫ

1. Современные международные индексы ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в реальной клинической практике демонстрируют высокую информативность и чувствительность в ранней диагностике РА (при продолжительности «ревматоидного анамнеза» < 6 месяцев), многократной оценке активности заболевания, эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии, что вместе с современными подходами к улучшению комплаентности больных приобретают ключевую роль в имплементации стратегии T2T в практическую ревматологию.
2. Применение МТЖ, МТ и багеды в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T у пациентов с активным РА показывает хороший профиль эффективности/переносимости и доступности, у большинства пациентов обеспечивают достижение конечной цели терапии – состояния НАЗ/ремиссии – соответственно у 47,1, 33,4 и 26,5% обследованных больных. По эффективности и достижению конечной цели стратегии T2T МТЖ с одной стороны превосходит не только багеду, но и МТ, что в значительной степени ограничивает потребность пациентов в ГИБП, а с другой - наряду с яркой противовоспалительной эффективностью, демонстрирует и иммуносупрессивную активность (достоверное снижение концентрации ФНО а, ИЛ-6).
3. Наиболее существенными и научно обоснованными предикторами достижения «стойкой - sustained» являются: а) ранний ответ на интенсивной терапии МТЖ (в пределах «окно возможности»); б) непродолжительный «ревматоидный анамнез» (<24 мес); в) отсутствие висцеральных проявлений заболевания, особенно с высоким прогностическим рейтингом (так называемые «Мальма критерии»); в) хороший уровень приверженности пациентов к лечению; г) дополнительный прием (по показаниям) плаквенила и низкие дозы ГК (< 10 мг/сут).

4. Общая стоимость годового применения МТЖ, МТ и багеда в терапии активного РА составила: 9464, 685,3 и 3168 сомони соответственно. При ФЕК исследовании наибольшее значение коэффициента CER демонстрирует лечение МТЖ (200,9). МТ обладает наименьшими значениями коэффициента «затраты-эффективность» (20,5). Лечение багедой по значениям данного коэффициента занимает промежуточное положение. Терапия МТЖ является наиболее затратно эффективной, однако требует значительных финансовых расходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая информативность и доступность индексов ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в ранней диагностике РА, многократной оценке активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии требует широкого внедрения в практическую деятельность практикующих ревматологов.

2. Высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимости/доступности применения МТЖ, МТ и багеды в условиях тщательного контроля и улучшение приверженности пациентов к лечению подтверждают положение о том, что данные препараты являются препаратами первого ряда в практической реализации основных принципов стратегии T2T в реальной клинической практике.

3. Постоянный мониторинг и оценка предикторов достижения состояния клинической ремиссии у пациентов с РА на всех этапах терапии БПВП в рамках стратегии T2T повышает шансы больных достичь конечной цели терапии.

4. При ограниченном бюджете наиболее благоприятные клинико-экономические показатели демонстрирует терапия МТ. При наличии дополнительного финансирования (6000 сомони на 1 больного РА) препаратом выбора в терапии активного РА является МТЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.	Авдеева А.С. Европейский конгресс ревматологов (Рим, 10–13 июня 2015 г.) – проблемы ревматоидного артрита / А.С. Авдеева, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53 (6). – С. 661-670.
2.	Алексеева О.Г. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценка эффективности терапии и прогнозировании исходов / О.Г. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С. 82-92.
3.	Амирджанова В.Н. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периопериационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов – 2017 / В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (5). – С. 549-563.
4.	Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения / М.А. Борисова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №90 (5). – С. 44-49.
5.	Аршинов А.В. Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции / А.В. Аршинов, Н.Ю. Левшин, И.Г. Маслова // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С. 304-310.
6.	Афони́на А.Ю. Десквамационный апоптоз (ANOIKIS) эндотелиальных клеток и распространенность атеросклероза артерий у пациентов с ревматоидным артритом / А.Ю. Афони́на, А.М. Литвяков // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 39-41.
7.	Бабаева А.Р. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита / А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина, Д.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2015. – №2. – С.28-32.
8.	Преимущества раннего назначения метотрексата при лечении детей с

	ювенильным идиопатическим артритом / И.В. Бабикина [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 49-51.
9.	Бадочкин В.В. Клиника и диагностика ревматоидного артрита / В кн. Бадочкин В.В. (и др.): под ред. В.В. Бадочкина. – М.: Изд. «Литтерра», 2012. – 587с.
10.	Балабанова Р.М. ревматологической службы России 90 лет: от кабинетов борьбе с ревматизмом до центров генно-инженерной терапии / Р.М. Балабанова // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.21-25.
11.	Взаимосвязь уровня и фенотипа FOXP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем острофазовых показателей у пациентов с ранним ревматоидным артритом / А.С. Авдеева [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 8-11.
12.	Вклад перисистирующего воспаления в деструктивные изменения у пациентов с ревматоидным артритом / О.Г. Алексеева [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 20-22.
13.	Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные / Е.В. Супоницкая [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №1. – С.78-83.
14.	Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом / Л.А. Князева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2015. - №53 (3). - С. 258-265.
15.	Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом / Л.А. Князева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.286-292.
16.	Влияние противоревматической терапии на уровень N – терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом / И.Г. Кириллова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). –

	С.328-332.
17.	Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.173-183.
18.	Волкова М.В. Ассоциация клинического фенотипа и профиля аутоантител при ревматоидном артрите / М.В. Волкова, Е.В. Кундер // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.26-27.
19.	Выраженность тревоги и депрессии у женщин с ревматоидным артритом в зависимости наличия традиционных факторов кардиоваскулярного риска и характера болевого синдрома / Е.В. Егорова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.36-37.
20.	Герасимова Е.В. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе /Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.486-493.
21.	Герасимова Е.В. Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом. / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова. Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. - 2017. - № 55 (3). - С. 311-320.
22.	Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. –552 с.
23.	Горячева С.А. Анемический синдром у больных ревматоидным артритом / С.А. Горячева, О.П. Фомина // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.29-30.
24.	Горячев Д.В. Фармакоэкономический анализ применения тоцилизумаба в терапии ревматоидного артрита, имитационное моделирование / Д.В. Горячев, Ш.Ф. Эрдес, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2010. - № 7. - С. 87-102
25.	Горячев Д.В. Оптимизация базисной терапии ревматоидного артрита: прогнозирования на основе клинико-экономического анализа и

	моделирования: автореф. дисс. ... доктр. мед. наук.: 14.01.22 / Д.В. Горячев. - М.2011. - 46 с.
26.	Гринштейн Ю.И. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии /Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин, В.В. Кусаев // Терапевтический архив. - 2016. - №5. - С. 107-111.
27.	Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии / И.Г. Кириллова [и др.] // Терапевтический архив. 2015;5:17-22.
28.	Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №52 (3). – С.254-262.
29.	Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты/ П.С. Дыдыкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53 (4). – С. 397-402.
30.	Динамика эффективности терапии ритуксимабом по критериям EULAR у мужчин с ревматоидным артритом по результатам четырехлетнего наблюдения / М.В. Королева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.47-48.
31.	Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» / Е.В. Удачкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54 (2). – С.164-170.
32.	Долгосрочная безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML 28124) / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.280-285.

33.	Древаль Р.О. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом / О.Р. Древаль // Современная ревматология. – 2018. - №2. – С. 58-63.
34.	Европейский конгресс ревматологов (Париж,11–14 июня 2014 г.) – проблемы ревматоидного артрита / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №6(52). – С.689-696.
35.	Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016гг. / Р.М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.15-21.
36.	Зинчук И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №3(52). – С.331-335.
37.	Зинчук И.Ю. Оптимизация лекарственной помощи больным ревматоидным артритом на основе фармакоэкономических исследований: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: 14.01.22 / И.Ю. Зинчук. - М.2013. - 24 с.
38.	Зинчук И.Ю. Результаты оценки прямых затрат на лечение ревматоидного артрита с использованием генно-инженерных биологических препаратов / И.Ю. Зинчук // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и эпидемиология. - 2012. -№1. - С. 51-54.
39.	Значимость терапии статинами пациентов с ревматоидным артритом / Д.А. Герасимова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 97-99.
40.	Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (ацеллбия. «биокад») у больных ревматоидным артритом / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56(5). – С.556-563.
41.	Каратеев А.Е. дестабилизации артериальной гипертензии как осложнении терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2018. - № 12 (2). – С. 64-72.

42.	Каратеев А.Е. Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? / А.Е. Каратеев, Д.С. Зубков // Современная ревматология. – 2018. - №12 (1). – С. 85-92.
43.	Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита / Д.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2015. – №1. – С.84-92.
44.	Каратеев Д.Е. Современные принципы ведение больных с ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // Медицинский совет. - 2017. - №17. - С. 92-101.
45.	Каратеев А.Г. Мелоксикам «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Г. Каратеев // Терапевтический архив. - 2014. - № 5. - С. 99-105.
46.	Каратеев А.Е. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы – 2 устарело / А.Е. Каратеев, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - 55(2). – С. 218-223.
47.	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. Научно-практическая ревматология. – 2011. – №1. – С.10-15.
48.	Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита / Д.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2015. – №1. – С.84-92.
49.	Каратеев Д.Е. Современное ведение больных с ранним ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеев // Российский медицинский журнал. – 2014. – №7. – С.483-487.
50.	Кардиоваскулярный риск и динамика липидного профиля у пациентов ревматоидным артритом, получающих терапию тоцилизумабом / Е.В. Герасимова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 99-101.

51.	Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) / Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2014.- №4. - С. 381-386.
52.	Князева Л.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией / Л.А. Князева, Е.Б. Комарова, Н.Г. Блудова // Современная ревматология. - 2017. - №4. - С. 25-29.
53.	Котовская М.А. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии / М.А. Котовская, Н.Ю. Никишина, Ю.А. Олюнин // Научно-практическая ревматология. - 2018. - №56(1). - С. 99-106
54.	Коморбидность при ревматоидном артрите / Т.А. Панафидина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. –№3(52). – С.283-289.
55.	Легеза М.Ч. Применение антицитокиновых препаратов в лечении ревматоидного артрита / М.Ч. Легеза. Г.М. Варнакова, З.П. Лемешевская // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 179-181.
56.	Лиля А.М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А.М. Лиля, Р.О. Древаль, В.В. Шапицын //// Современная ревматология. - 2018. - №12 (3). - С. 112-123.
57.	Лиля А.М. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительными заболеваниями: актуальные вопросы и пути их решения – что может предложить современная медицина? / А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2018. – № 1. – С. 93-100.
58.	Лыгина Е.В. Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания / Е.В. Лыгина, Е.В. Пронькина, С.С. Якушин // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №1. – С.37-43.

59.	Мазуров В.И. Современная стратегия лечения раннего ревматоидного артрита / В.И. Мазуров, И.Б. Беляева, И.В. Октябрьская // Доктор Ру. – 2014 – №7. – С.28-32.
60.	Мартусевич И.А. Доклиническая стадия ревматоидного артрита: место базисной терапии / И.А. Мартусевич // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 196-201.
61.	Махмудов Х.Р. Стратегия «Лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита / Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Вестник Авиценны. – 2015. – № 4 (65). –С. 126-132.
62.	Махмудов Х.Р. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target», у больных ревматоидным артритом: дисс... канд. мед. наук: 14.01.22 – ревматология / Х.Р. Махмудов // Оренбург. - 2017. – 158с.
63.	Махмудов Х.Р. Оценка эффективности применения метотрексата у больных ревматоидным артритом в свете имплементации стратегии «Тreat to target» в реальной клинической практике / Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Вестник Авиценны. – 2015. - №4 (65). – С. 126-132.
64.	Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита / В.И. Мазуров // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56(1). - С. 152-156.
65.	Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против / Е.В. Юрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. –№56 (5). – С.655-660.
66.	Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита / Е.В. Юрова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. - №12 (3). – С. 98-102.
67.	Митьковская Н.П Воспаление и кардиоваскулярный риск у пациентов с ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская. Т.А. Курак, Т.В. Ильина // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 224-226.
68.	Множественная костные кисты, вызванные приемом лефлуномида, у

	пациентов с ревматоидным артритом / Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56(5). - С. 661-666.
69.	Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА) / И.А. Гусева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. –№56 (1). – С.5-9.
70.	Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита / Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. - № 56(3). – С. 356-362.
71.	Муравьев Ю.В. Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом / Ю.В. Муравьев, Л.А. Муравьева // Современная ревматология. – 2018. –№12 (3). – С.120-123.
72.	Муравьев В.В. Мультицентровое открытое рандомизированное сравнительное 12-недельное исследование эффективности и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15/мг нед / В.В. Муравьев, В.И. Мазуров, Е.Л. Насонов//. Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (прил. 1). – С.39-46.
73.	Назаров Б.Д. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, клиничко-иммунологические особенности, оценка прогноза, оптимизация терапии. Дисс. На соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.01.04 / Б.Д. Назаров // Душанбе. – 2013. – 260 с.
74.	Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №4. – С.421-433.
75.	Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике раннего артрита / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.1-13.

76.	Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - № 55 (3). – С. 277-294.
77.	Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Терапевтический архив. – 2016. - №5. – С. 3-10.
78.	Насонов Е.Л. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Терапевтический архив. – 2017. - №5. – С. 4-12.
79.	Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности / Е.Л. Насонов, Ю.А. Олюнин, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56 (№3). – С.263-271.
80.	Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55(2). – С. 138-150.
81.	Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55 (5). – С. 465-473.
82.	Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.5-9.
83.	Насонов Е.Л. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №3. – С.230-237.
84.	Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №2. – С.133-140.
85.	Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №3. – С. 238-250.
86.	Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза –

	вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465-73
87.	Насонов Е.Л. Лечить нужно не болезнь а больного / Е.Л. Насонов // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.15-18.
88.	Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Голушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С.4-9.
89.	Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56 (5). – С. 539-555.
90.	Никитинская О.А. Место стронция ранелета в лечении больных остеопорозом (результаты программы МАРК?) / О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56 (4). – С. 429-432.
91.	Никишина И.П. генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита: от клинических исследований к клинической практике / И.П. Никишина // // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.47-54.
92.	Ногаева М.Г. Влияние обучения навыкам самоконтроля на эффективность лечения больных ревматоидным артритом / М.Г. Ногаева // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56 (5). – С. 581-585.
93.	Олюнин Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2014. – №2. – С.15-20.
94.	Олюнин Ю.А. Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2018. – №1. – С.66-72.
95.	Олюнин Ю.А. Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2014. – №2. – С.15-20.
96.	Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском / Ю.А.Олюнин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С.321-323.
97.	Омельченко В.О. Анализ ассоциированности полиморфизмов гена VEGF A с

	кардиоваскулярными факторами риска у пациентов с ревматоидным артритом / В.О Омельченко, Е.А. Летягина, М.А. Королев// Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 248-2251.
98.	Опыт эффективного применения метотрексата для подкожного ведения у пациентки с полиартикулярными ювенильным идиопатическим артритом / С.А. Ушакова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т13. – №4. – С.150-155.
99.	Опыт применения препарата тофацитиниб в условиях амбулаторной практике / А.Р. Бабаева [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 45-48.
100.	Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом получающих глюкокортикоиды / И.С. Дыдыкина [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – №12 (2). – С.50-57.
101.	Орлова Е.В. Оценка приверженности больных ревматоидным артритом фармакологическим и немедикаментозным методам лечения и ее динамика под влиянием образовательной программы / Орлова Е.В. // Науч-практич ревматол. – 2012. – №52(3). – С.68-74.
102.	Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения / Н.М. Никитина [и др.] // Современная ревматология. – 2015. – №1. – С.39-43.
103.	Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.423-428.
104.	Особенности гомеостаза FOXP3 регуляторных Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ранним ревматоидным артритом / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.5-6.
105.	Особенности изменения активности ксантинооксидазы и ксантиндегидрогеназы в лизатах лимфоцитов и плазме крови при ревматоидном артрите на фоне применения глюкокортикоидов/ Е.Э Мозгова [и др.] // Научно-практическая

	ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.55-56.
106.	Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с рематоидным артритом / Н.В. Демидова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.316-320.
107.	Оценка ответа на лечение метотрексатом на основе определения индекса активности DAS28 при ревматоидном артрите / С.Т Абишева [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 5-7.
108.	Пальгужева А.Ю. Состояние магистральных артерий при ревматоидном артрите / А.Ю. Пальгужева, А.М. Литвяков // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 272-274.
109.	Параметры ремоделирования сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом на фоне терапии методжектом / Л. Дунгени [и др.] // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – №5-1. – С.124.
110.	Патогенетические аспекты нарушений липидного обмена при ювенильном ревматоидном артрите / Л.И. Омельченко [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 251-257.
111.	Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – 52(6). – С. 607–614.
112.	Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА) / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №2. – С.117-126.
113.	Петров А.В. динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином / А.В. Петров, А.А. Звяева, Н.В. Матвеева // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54 (3). – С.299-303.
114.	Полиморфизм гена фактора роста сосудистого эндотелия как потенциальный маркер активности и тяжести рематоидного артрита / М.А. Королев [и др.] //

	Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 167-169.
115.	Попкова Т.В. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2016. - №5. – С. 93-101.
116.	Попкова Т.В. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(3). – С. 272-279.
117.	Приверженность больных ревматоидным артритом лечению базисными противовоспалительными препаратами / Р.Р.Ахунова [и др.] // Клиницист. – 2012. – №1. – С.42-45.
118.	Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.1-13.
119.	Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» / Е.В. Удачкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.449-455
120.	Провоспалительные медиаторы и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите / Л.И. Князева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 2. – С.63-67.
121.	Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита: общероссийской общественной организации «Ассоциации ревматологов России» - 2014 (часть 1) / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №52 (5). – С.477-494.
122.	Ревматоидный артрит: вопросы распространенности, классификации, диагностики и ведения больных / А.В. Гордеев [и др.] // Opinion Leader (Лидер

	мнений). – 2018. - №6 (14). – С.72-77.
123.	Ревматология: российские клинические рекомендации / Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова // Издательская группа «Геотар – Медиа». – 2019. – 461 с.
124.	Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов [и др.]: под ред. Е.Л. Насонова, – М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2010. – 714с.
125.	Ревматология: стандарты медицинской помощи А.С. Дементьев [и др.] // М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2018. – 512с.
126.	Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) / О.М.Фоломеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. –№1. – С.50-60.
127.	Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования «РЕМАРКА» / Т.В. Коротаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №5. – С. 22-29.
128.	Рябицева Л.Ф. Изучение приверженности лечению больных хроническими заболеваниями на модели ревматоидного артрита: дис. ... канд. мед.наук / Л.Ф.Рябицева. – Екатеринбург, 2009. – 117с.
129.	Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеокрининг Россия» / И.В. Никитинская [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. –№56 (3). – С.310-315.
130.	Саидов Ё.У. Особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца при ревматоидном артрите в зависимости от наличия артериальной гипертензии / Ё. У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Д.А. Халилова // Сборник материалов 63-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2015. – С. 304-305.
131.	Саидов Ё.У. Оценка эффективности применения метотрексата и курсов интенсивной терапии у больных ревматоидным артритом / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Б.Д. Назаров // Известия Академии наук Республики Таджикистан.

	– 2014. - №1. – С. 105-112.
132.	Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите / А.С. Авдеева // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №4. – С.385-390.
133.	Сравнительна эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита / Е.В. Федоренко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (2). – С162-168.
134.	Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика групп больных с ранним ревматоидным артритом из исследований «РАДИКАЛ» и «РЕМАРКА» / И.А. Гусева [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 112-115.
135.	Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. - № 90 (5). С. 30-37.
136.	Сердечно-сосудистые заболевания у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом / Е.В. Герасимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 5 . – С. 26-31.
137.	Смирнов А.В. Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите / А.В. Смирнов, Д.Е. Каратеев // Российский медицинский журнал. – 2014. – №7. – С. 551-553.
138.	Среднесрочные результаты эндопротезирования локтевого сустава у пациентов с ревматоидным артритом / А.Г. Алиев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (5).. – С.635-640.
139.	Сухарева М.Л. Ревморреабилитация: опыт прошлого. Достижения настоящего и перспективы будущего / М.Л. Сухарева // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.84-88.
140.	Субпопуляции В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и влияние на них ингибитора рецепторов интерлейкина-6 / Е.В. Герасимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2).. – С.28-29.

141.	Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) / Т.В. Коротаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.34-38.
142.	Сердечно-сосудистые заболевания у больных рематоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом / Е.В. Герасимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. - № 5. – С. 26-31.
143.	Торопцова Н.В. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом / Н.В.Торопцова, О.А.Никитинская // Российский медицинский журнал. – 2014. – №7. – С.491-494.
144.	Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (?) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза / Н.В.Торопцова // Российский медицинский журнал. – 2018. – №56 (2). – С.144-151.
145.	Тяжелый вариант течения ревматоидного артрита / Н.В. Чичасова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. - №7. – С.488-490
146.	Улучшение тактики ведения больных ревматоидным артритом с использованием интернет-портала / Г.Г. Багирова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.18-19.
147.	Фармакоэкономические исследования как основа повышения эффективности здравоохранения / З.Ш. Голевцова [и др.]: под ред. А.В. Гришина. – Омск, 2004. – 226 с.
148.	Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.439-448.
149.	Федосеев В.Ф. Исследование когнитивных функций у пациентов страдающих ревматоидным артритом / В.Ф. Федосеев, Е.А. Грунина // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 352-353.
150.	Фейсханова Л.И. Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры

	сердца у пациентов с ревматоидным артритом / Л.И. Фейсханова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (5). – С.600-602.
151.	Фенотипирование субпопуляции дендритных клеток периферической крови у пациентов ранним ревматоидным артритом / Н.Е. Банщикова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.18-19.
152.	Хабриев Р.У. Актуальность фармакоэкономической оценки терапии ювенильного рематоидного артрита / Р.У. Хабриев, И.Ю. Зинчук // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и эпидемиология. - 2010. -№1. - С. 58-59
153.	Ягудина Р.И. Анализ "стоимости болезни": виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации / Р. И. Ягудина, И.Ю. Зинчук, М.М. Литвиненко // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и эпидемиология. - 2012. -№1. - С. 4-6.
154.	Убшаева Ю.Б. Комплексный анализ уровня сывороточных цитокинов и полиморфизма их генов в прогнозе течения и эффективности терапии ревматоидного артрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2013. – 24 с.
155.	Шилкина Н.П. Факторы формирования суточного профиля артериального давления у больных ревматоидным артритом / Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, Э.В. Михайлов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2).. – С.88-89.
156.	Чичасова НВ. Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. / Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология - 2018. - № 56(4). – С. 466-473.
157.	Чемерис Н.А. Новые подходы к оценке активности ревматоидного артрита: упрощенный индекс активности болезни SDAI (simplified disease activity index) при раннем артрите / Н.А.Чемерис, Д.Е.Каратеев, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №2. – С.7-10.

158.	Черкасова М.В. Антитела к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.03.10 / М.В. Черкасова // Москва. – 2015. – 23 с.
159.	Чичасова Н.В. Место ингибиторов фактора некроза альфа в лечении больных ревматоидным артритом тактика при различных вариантах течения заболевания / Н.В. Чичасова // Медицинский совет. – 2015. – №5. – С.106-111.
160.	Чичасова Н.В. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – роль при ревматоидном артрите и возможность к сероконверсии: фокус на абатацепт / Н.В. Чичасова // Научно - практическая ревматология. – 2017. – №21 – С.79-86.
161.	Экспрессия генов Dicer и Drosha в лейкоцитах периферической крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом / И.Е. Малышева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №90 (5). – С. 72-75.
162.	Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования) / Р.М. Балабанова [и др.] // Современная ревматология. – 2014. №2. – С. 63-65.

163.	Adherence and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review / J.R. Curtis [et al.] // <i>J Rheumatol.</i> - 2016. - V.43(11). - P. 1997-2009.
164.	Ajeganova S. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations / S. Ajeganova, T. Huizinga // <i>The Adv Musculoskelet Dis.</i> - 2017. - V. 9(10). - P. 249-262.
165.	Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review / E. Martin-Mola [et al.] // <i>Rheumatol Int.</i> - 2016. - V. 36 (8). - P. 1043-1063.
166.	An immunological biomarker to predict MTX response in early RA / F. Ponchel [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2014. - V. 73. - P. 2047-2053.
167.	Antimodified protein antibody response pattern influences the risk for disease

	relapse in patients with rheumatoid arthritis tapering disease modifying antirheumatic drugs / C.P. Figueiredo [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2017. - V. 76. - P. 399-407.
168.	Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities / A. Arida [et al.] // <i>Rheumatology (Oxford)</i> .- 2017 Jun 1. - V. 56(6). - P. 934-9.
169.	Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities Arthritis / A. Arida [et al.] // <i>Rheumatology (Oxford)</i> .- 2017, Jun 1. - V. 56 (6). - P. 934-939.
170.	Baseline autoantibody profile in rheumatoid arthritis is associated with early treatment response but not long-term outcomes / E.C. De Moel [et al.] // <i>Arthritis Res Ther.</i> - 2018. - V. 20 (1). - P. 33.
171.	Buch M.H. Defining refractory rheumatoid arthritis / M.H. Buch // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2018, Mar 27.
172.	Burmester G.R, Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. <i>Lancet.</i> 2017;389(10086):2338-48.
173.	Cantagrel A. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified self protein / A. Cantagrel, Y. Degboe // <i>Joint Bone Spain.</i> - 2016. - V. 83. - P. 11-17.
174.	Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis / T.V. Popkova [et al.] // <i>Curr Med Chem.</i> - 2015. - V. 22. - P. 1903-1910.
175.	Carina A.I. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis / A.I. Carina [et al.] // <i>Nat. Rev. Immunol.</i> - 2017. - № 13 (2). - P. 79-86.
176.	Characterizing deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: the first three years. Wabe N [et al.] // <i>Arthritis Res Ther.</i> - 2015. – V.17. – P.48-54.
177.	Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease / J.S. Smolen [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2016. - V.75 (7). - P. 1268-1271.

178.	Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study / G. Akdemir [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2018. - V. 77 (1). - P. 111-118.
179.	Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis / G.L. Erre [et al.] // <i>Rheumatol Int.</i> - 2018. - May 7.
180.	Darrah E. Citrullination, and carbamylation, and malondialdehyde-acetaldehyde! Oh My! Entering the forest of autoantigen modifications in rheumatoid arthritis / E. Darrah, F. Andrade // <i>Arthritis Rheum.</i> - 2015. - V. 67. - P. 604-608.
181.	Das S An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management / S. Das, P. Padhan // <i>J Pharmacol Pharmacother.</i> - 2017. - V. 8 (3). - P. 81-86.
182.	Determinants of mortality among postmenopausal women in the Women's health initiative who report rheumatoid arthritis / L.H. Kuller [et al.] // <i>Arthritis Rheum.</i> - 2014. - V. 66. - P. 497-507.
183.	Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events / D.H. Solomon [et al.] // <i>Arthritis Rheum.</i> - 2015, Jun. - V.67(6). - P. 1449-55.
184.	Diseasemodifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms arthritis / S.Ajeganova [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2016. - V. 75(5). - P. 867-873.
185.	Disease associated anti-citrullinated protein memory B cells in rheumatoid arthritis persist in clinical remission / A.J. Pelzek [et al.] // <i>Arthritis Rheum.</i> - 2017. - V. 69. - P. 1176-1186.
186.	Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicenter NOR-DMARD study / B. Michelsen [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2017. - V. 76 (11). - P. 1906-1910.
187.	Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients / R.J.O. Ferreira [et al.] // <i>Rheumatology (Oxford).</i> -2017. - V. 56 (9). - P. 1573-1578.
188.	Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature

	review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / J.L. Nam [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2017. - V.76(6). - P. 1113-1136.
189.	Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI / C. Gaujoux-Viala [et al.] // <i>Joint Bone Spain.</i> - 2012. - V.79 (2). - P. 149-155.
190.	Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update / M.A. Stoffer [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2016. - V. 75. - P. 16-22.
191.	Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study / C. Feldthusen [et al.] // <i>J Rehabil Med.</i> - 2016. - V.48(5). - P. 469-476.
192.	Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis & its relation with Treatment Outcome: a tertiary care hospital experience / N. Akter [et al.] // <i>KYAMC J.</i> - 2015. - V. 6(1). - P. 570-573.
193.	Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update / M. Prete [et al.] // <i>Autoimmun Rev.</i> - 2011. V. 11 (2). - P. 123-131.
194.	Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / M. Cojocaru [et al.] // <i>Maedica (Buchar).</i> - 2010. - V. 5. - P. 286-291.
195.	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J.S. Smolen [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2017. - V.76. - P. 960-977.
196.	Factors associated with time to diagnosis in early rheumatoid arthritis / Ch. Barnabe [et al.] // <i>Rheumatology International.</i> – 2014. – V.34-1. – P.85-92.
197.	Factors Associated With Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor / P. Hamann [et al.] // <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> - 2017. - V. 69 (6). - P. 783-93.
198.	Fautrel B. Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis patients who have achieved remission / B. Fautrel // <i>Joint Bone Spine.</i> - 2018.

199.	Felson D. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials / D.Felson, J.Smolen, G.Wells // <i>Arthr Rheum.</i> – 2011. – № 63. – P.573-586
200.	Gábor F. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis / F.Gábor, A.Somogyi, Z.Szekanecz // <i>Clinical Rheumatology.</i> – 2014. – V.33. – № 5. – P.623-629.
201.	Galligan C.L. Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis / C.L. Galligan, E.C. Keystone, T.N. Fish E.N // <i>Autoimmun.</i> – 2016. - №69. – P.38-50.
202.	George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care / M. George, J.F. Baker // <i>Curr Rheumatol Rep.</i> - 2016. - V. 18. - P.6.
203.	Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / I. Del Rincon [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2014. - V. 66. - P. 264-272.
204.	HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis / K.E. Lee [et al.] // <i>Rheumatol Int.</i> - 2017. - V.37(12). - P. 2027-2034.
205.	High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data / K. Albrecht [et al.] // <i>Rheumatology (Oxford).</i> - 2017. - V. 57(2). - P. 329-336.
206.	Holmqvist M. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks / M. Holmqvist, L.Ljung , J. Askling // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2017, Oct. - V. 76(10). - P. 1642-1647.
207.	Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data / D.T. Orange [et al.] // <i>Arthritis Rheum.</i> - 2018. - V. 70 (5). - P. 690-701.
208.	Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study / Y. Zhang [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2017. - V. 76. - P. 408-413.

209.	Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches / D. Tousoulis [et al.] // <i>Eur Heart J.</i> - 2016. - V. 37. - P. 1723-1732.
210.	Inhibition of structural damage with two intensive treatment strategies using methotrexate or high dose intravenous steroid followed by Treat to Target in DMARD naive rheumatoid arthritis (the IDEA study) – a preliminary report / J.L. Nam [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> – 2012. – №71:(Suppl 3). – P.106.
211.	Interleukin-6 and Tumour Necrosis Factor- α differentially regulate lincRNA transcripts in cells of the innate immune system in vivo in human subjects with rheumatoid arthritis / N. Muller [et al.] // <i>Cytokine.</i> – 2014. –V.68-1. – P.65-68.
212.	Jilani A.A. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systemic literature review and meta-analysis / A.A. Jilani, C.G. Mackworth-Young // <i>Int J Rheumatol.</i> - 2015. - Article ID 728610.
213.	Koenders M.I. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis / M.I. Koenders, W.B. van den Berg // <i>Trends in Pharmacological Sciences.</i> – 2015. – V.36 (4). – P.89-195.
214.	Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity / M. Leandro // <i>Int J Rheum Dis.</i> - 2015. - V. 18. - P. 379-381.
215.	Malmstrom V. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting / V. Malmstrom, A.I. Cartina, L. Klareskog // <i>Nat Rev Rheumatol.</i> - 2017. - V. 13 (2). - P. 79-86.
216.	Mankia K. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention / K. Mankia, P. Emery // <i>Arthritis Rheum.</i> - 2016. - V. 68. - P. 779-788.
217.	McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Lancet.</i> 2017; 389(10086):2328-37.
218.	McInnes I.B. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape / I.B. McInnes, C.D. Buckley, J.D. Isaacs // <i>Nat Rev Rheumatol.</i> - 2016. - V. 12 (1). - P. 63-68.
219.	Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis / A.J. Catrina [et al.] // <i>Nat Rev Immunol.</i> - 2017; 13 (2): 79-86.

220.	Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis / G.S. Hazlewood [et al.] // <i>BMJ</i> . 2016. - 353: i1777. doi: 10.1136/bmj. i1777.
221.	Methotrexate for treating rheumatoid arthritis / M.A. Lopez-Olivo [et al.] // <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . - 2014 Jun. - V. 10(6).
222.	Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial / P. Verschueren [et al.] // <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . – 2015. – V. 74. – P. 27-34.
223.	Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study / J. Van den Hoek [et al.] // <i>Rheumatol Int.</i> - 2017, Apr. - V. 37(4). - P. 487-93.
224.	
225.	Mori S. Management of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: Safety of biological antirheumatic drugs and assessment of pulmonary fibrosis / S. Mori // <i>Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med</i> . - 2015. - V. 9. - P. 41-9.
226.	Nagy G. Sustained biologic-free and drugfree remission in rheumatoid arthritis, where are we now? / G. Nagy, R.F. van Vollenhoven // <i>Arthritis Res Ther.</i> - 2015.- V.17. - P. 181.
227.	Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / D. Leonard [et al.] // <i>Ann Rheum Dis</i> . - 2018. - Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212614.
228.	Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan / Y. Kaneko [et al.] // <i>Mod Rheumatol</i> . – 2015. – №25(1). – P.43-49.
229.	Rheumatoid arthritis classification criteria (2010): An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // <i>Arthritis Rheum</i> . - 2010. - V.62(9). - P. 2569-2581.

230.	
231.	Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease / P.W. Meyer [et al.] // <i>Cardiovasc J Afr.</i> - 2018. - Mar 27. - V. 29. - P. 1-5.
232.	Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts / J. Humphreys [et al.] // <i>Arthritis Res Ther.</i> - 2014. - V. 16. - P. 483.
233.	Ridgley L.A. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? / L.A. Ridgley, F.T. Anderson, F.G. Pratt // <i>Curr Opin Rheumatol.</i> - 2018. - V. 30 (2). - P. 207-214.
234.	Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? / V. C. Romao [et al.] // <i>Arthritis Res Ther.</i> - 2017. - V.19 (1). - P.?
235.	Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis / S. Henaux [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2018. - V. 77 (4). - P. 515-522.
236.	Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature / E, Nikiphorou [et al.] // <i>Arthritis Res Ther.</i> - 2016. - V. 18. - P.251.
237.	Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review / H. Radner [et al.] // <i>Annals of the Rheumatic Diseases.</i> – 2014. –V. 73 (1). – P.114-123.
238.	Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice / Y. M. Pers [et al.] // <i>Rheumatology (Oxford).</i> - 2014. - V. 53 (1). - P. 76-84.
239.	Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register / M.J. Cook [et al.] // <i>Rheumatology (Oxford).</i> - 2016. - V.

	55(9). - P. 1601-1609.
240.	Predictors of biologic discontinuation due to insufficient response in patients with rheumatoid arthritis who achieved clinical remission with biologic treatment: a multicenter observational cohort study / S. Asai [et al.] // <i>Mod Rheumatol.</i> - March 4. - 2017. - P. 1-6
241.	Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis / E. Ikdahl [et al.] // <i>J Rheumatol.</i> - 2016 Sep. - V.43(9). - P. 1622-1630.
242.	Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / I. Hollan [et al.] // <i>Autoimmun Rev.</i> - 2015. - V. 14(10):952-69.
243.	Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden / J.T. Einarsson [et al.] // <i>Rheumatology (Oxford).</i> - 2018, Mar 12.
244.	Schiff M.H. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration / M.H. Schiff, J.S. Jaffe, B. Freundlich // <i>Annals of the Rheumatic Diseases.</i> – 2014. – V.73-8. –P. 1549-1551.
245.	Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / C. Turresson [et al.] // <i>Ann. Rheum. Dis.</i> – 2007. – V.66. – P.70-75.
246.	Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. <i>Lancet.</i> 2016;388(10055):2023-38.
247.	Social participation in early and established rheumatoid arthritis patient / J. Benka [et al.] // <i>s Disabil Rehabil.</i> - 2016. - V. 38(12). - P. 1172-1179.
248.	Social participation in early and established rheumatoid arthritis patients / J. Benka [et al.] // <i>Disabil Rehabil.</i> – 2015. – №19. – P.1-8.
249.	Studenic P. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions / P. Studenic, J.S. Smolen,

	D. Aletaha // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2012. - V. 71. - P. 1702-1705.
250.	Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies / P. Ambrosino [et al.] // <i>Thromb Haemost.</i> - 2015. - V. 113(5). - P. 916-930.
251.	Sustained Remission Improves Physical Function in Patients with Established Rheumatoid Arthritis, and Should Be a Treatment Goal: A Prospective Observational Cohort Study from Southern Sweden / J.T. Einarsson [et al.] // <i>J Rheumatol.</i> - 2016. - V. 43(6). - P. 1017-1023.
252.	Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial / F. Matcham [et al.] // <i>Rheumatology (Oxford).</i> - 2015. - V.55(2). - P. 269-278.
253.	Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions / G. Schett [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2016. - V.75. - P. 1428-1437.
254.	The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range / N.D. Vlieland [et al.] // <i>Rheumatology.</i> - 2016. - V. 55. - P. 704-709.
255.	The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis / C. Roubille [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2015. - V. 74. - P. 480-489.
256.	The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis / D.S. Novikova [et al.] // <i>J Korean Med Sci.</i> - 2016. - V. 31. - P. 202-207.
257.	The impact of comorbidities on the physical function in patients with rheumatoid arthritis / W.V. Marques [et al.] // <i>Revista Brasileira de Reumatologia.</i> – 2016. – V.56. – P.14-21.
258.	The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in

	the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2016. - V. 75. - P. 560-565.
259.	The role of posttranslational protein modifications in rheumatological diseases: focus on rheumatoid arthritis / A. Mastrangelo [et al.] // <i>J Immunol Res.</i> - 2015. - V. 2015: Article ID 712490, 10 p.
260.	The good, the bad and the ugly – refractory reumatoid arthritis in 2016 / M. Unger [et al.] // <i>Arthritis Rheum.</i> - 2016. - V. 68 (Suppl 10):Abstract No. 3015. Available from: http://acrabstracts.org/abstract/the-good-the-bad-and-the-uglyrefractory-rheumatoid-arthritis-in-2016 .
261.	The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / L.R. Baghdadi [et al.] // <i>PLoS One.</i> - 2015. - V.10 (2): e0117952.
262.	
263.	Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis / D.H.Solomon [et al.] // <i>Arthritis Rheum.</i> 2014. – №.66 (4). – P. 775-782.
264.	Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis / A. Racziewicz [et al.] // <i>Arch Med Sci Atheroscler Dis.</i> - 2016. - V.1. - P. e36-e43.
265.	Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis / D.H.Solomon [et al.] // <i>Arthritis Rheum.</i> 2014. – №.66 (4). – P. 775-782.
266.	Treat-to-target: notas simple as it appear / T. Pincus [et al.] // <i>ClinExpRheumatol.</i> – 2012. – №30 (Suppl 73). – P.10-20.
267.	Treating rheumatoid arthritis to target 2014 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2016. - V.75. - P. 3-15.
268.	Trouw L.A. Beyond citrullination: other post-translation protein modifications in rheumatoid arthritis / L.A. Trouw, T. Rispens, R.E.M. Toes // <i>Nat Rev Rheumatol.</i> - 2017. - Published online: 09 March 2017.
269.	Watts R.A.Vasculitis and inflammatory arthritis / R.A. Watts, D.G. Scott // <i>Best</i>

	<i>Pract Res Clin Rheumatol.</i> - 2016. - V. 30 (5). - P. 916-931.
270.	Wijbrandts C.A. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis / C.F. Wijbrandts, P.P. Tak // <i>Mayo Clin Proc.</i> - 2017. - V.92(7). - P. 1129-1143.
271.	Woodworth T.G. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars / T.G. Woodworth, AA. den Broeder // <i>Best Pract Res Clin Rheumatol.</i> – 2015. – №29 (4-5). – P.543-549.
272.	Yu M. B. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients / M.B, Yu, A. Firek, W.H.R. Langridge // <i>Inflammopharmacology.</i> - March 12. - V. 2018. - P. 1-10.
273.	2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis / B. Combe [et al.] // <i>Ann Rheum Dis.</i> - 2016. - V. 76. - P. 948-59.