

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

УДК 616.72-002

*На правах рукописи*

**МАДЖОНОВА  
МАХВАШ МИРЗОАЛИЕВНА**

**ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ  
АКТИВНОСТИ И «СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПО МНЕНИЮ  
ПАЦИЕНТА» У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ  
АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ТЕРАПИИ**

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук  
**Саидов Ёр Умарович**

Душанбе - 2023

## Оглавление

<b>Перечень сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>5</b>
<b>Введение.....</b>	<b>6</b>
<b>Общая характеристика работы.....</b>	<b>9</b>
<b>Глава 1. Активная контролируемая терапия, основанная на принципах стратегии «Тreat to target – T2T», показателях оценки качества жизни, функционального состояния и уровня тревожности у больных ревматоидным артритом: современное состояние вопроса.....</b>	<b>15</b>
1.1. Ревматоидный артрит: современные представления об этиопатогенетических механизмах, спектр и распространенность системных проявлений, и оценка коморбидного фона.....	15
1.2. Современные подходы к ранней диагностике ревматоидного артрита и общая характеристика международных индексов и инструментов, направленных на оценку активности заболевания и мониторинг эффективности проводимой терапии.....	24
1.3. Качество жизни, тревожно-депрессивные расстройства и функциональное состояние пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом.....	31
1.4. Стратегия "Тreat to Target-T2T" – «Лечение до достижения цели» в терапии РА: основные принципы и рекомендации, предварительные результаты эффективности.....	36
1.5. Роль и место метотрексата в различных лекарственных формах и этанерцепта в таргетной терапии ревматоидного артрита, основанной на принципах стратегии «Тreat to Target-T2T».....	41
<b>Глава 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>46</b>
2.1. Общая клиническая характеристика обследованных больных.....	46
2.2. Методы исследования.....	55
2.2.1. Клиническое исследование.....	55

2.2.2. Анализ и оценка активности ревматоидного артрита и характер рентгенологических изменений.....	58
2.2.3. Лабораторные методы исследования и оценка эффективности проводимой терапии.....	60
2.2.4. Исследование функционального статуса с комплексной оценкой тяжести состояния больных, качества жизни и уровня тревожности.....	62
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	64
<b>Глава 3. Сравнительный анализ и комплексная оценка эффективности активной контролируемой терапии с использованием различных лекарственных форм метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ранним и развернутым ревматоидным артритом.....</b>	<b>65</b>
3.1. Анализ и оценка эффективности современных рекомендаций в ранней диагностике ревматоидного артрита, спектра и распространенности висцеральных проявлений заболевания, и коморбидной патологии и приверженности пациентов с развернутым ревматоидным артритом к лечению препаратами базисного ряда.....	65
3.2. Комплексный и сравнительный анализ результатов использования различных лекарственных форм метотрексата и этанерцепта в схеме терапии пациентов с активным ранним и развернутым РА в соответствии с принципами стратегии «Тreat to Target-T2T».....	73
3.2.1. Анализ и оценка результатов применения активно контролируемого лечения с использованием различных лекарственных форм метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ранним ревматоидным артритом .....	79
3.2.2. Анализ и оценка результатов применения активно контролируемого лечения с использованием различных лекарственных форм метотрексата и этанерцепта у пациентов с	

активным развернутым ревматоидным артритом.....	82
<b>Глава 4. Комплексный анализ и оценка функционального состояния, качества жизни и уровня тревожности у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии стратегии «Тreat to Target-T2T».....</b>	<b>101</b>
4.1. Исходное состояние параметров, отражающих функциональное состояние, качества жизни и уровня тревожности у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом до начала активной контролируемой терапии.....	101
4.2. Комплексный анализ и оценка влияния активной контролируемой терапии на показатели, отражающие функциональное состояние, качество жизни и уровень тревожности пациентов с развернутым ревматоидным артритом.....	123
<b>Глава 5. Обзор результатов исследования.....</b>	<b>131</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>156</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....</b>	<b>158</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>160</b>
<b>Публикации по теме диссертации.....</b>	<b>198</b>

## Перечень сокращений и условных обозначений

АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГК	глюкокортикоиды
ИЛ-6	интерлейкин – 6
ИНП	индикаторы неблагоприятного прогноза
КЖ	качество жизни
МТ	метотрексат
МТЖ	методжест
НАЗ	низкая активность заболевания
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ПВА	показатель воспалительной активности
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТДР	тревожно-депрессивные расстройства
ФНО- $\alpha$	фактор некроза опухоли альфа
CD	клеточные дифференцированные антигены
CDAI	clinical disease activity index - комбинированный индекс активности РА
DAS28	disease activity score - индекс активности РА
EULAR	european League Against Rheumatism - Европейская антиревматическая лига
PRO	patient-reported outcome - состояние здоровья по мнению пациента
SDAI	simplified disease activity index - комбинированный индекс активности РА
T2T	Treat to target - лечение до достижения цели

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Последние два десятилетия ознаменовались достижением существенного, а в некоторых аспектах, прямо революционных успехов в изучении сложных и дискутабельных вопросов, связанных с проблемой ревматоидного артрита (РА). В этом аспекте наиболее важными успехами в проблеме РА являются: а) расшифровка ряда ключевых звеньев и выявление решающей роли провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли-а (ФНО-а) и интерлейкин – 6 (ИЛ-6) в патогенезе заболевания; б) улучшение возможности ранней диагностики заболевания; в) появление в арсенале практикующих ревматологов инновационных препаратов симптоматического ряда, что особенно важно, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), прежде всего инъекционных форм метотрексата (МТ),-методжекта (МТЖ) и лефлуномида, г) разработка и широкое внедрение в практическую ревматологию новой группы лекарственных препаратов, так называемых генно-инженерных биологических препаратов(ГИБП). [Каратеев Е.Д. и др., 2022; Чичасова Н.В., 2023; Насонов Е.Л. и др., 2020-2023; Саидов Ё.У. и др., 2023; Smolen J.S. et al., 2020; De Moel E.C. et al., 2022].

Наряду с вышеизложенным, другим особо важным фактором, который способствовал достижению коренного прогресса в таргетной терапии РА является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии «Treat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели» [Рыбакова В.В. и др., 2022; Каратеев А.Е. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2018-2023; Smolen J.S. et al., 2018; Stoffer M.A. et al., 2022].

Однако, несмотря на успешное применение стратегии T2T в таргетной терапии РА, в последние годы был идентифицирован ряд факторов, наличие которых серьезным образом лимитирует широкую имплементацию новой стратегии в реальную клиническую практику: а) недостаточная информированность большинства практикующих ревматологов, а также

пациентов о принципах и важности новой стратегии в лечении РА; б) высокая стоимость, не только ГИБП, но и отдельных препаратов из группы синтетических БПВП; в) существующие сложности в ранней диагностике РА, верификация состояния клинической ремиссии и идентификация ее подтипов; г) низкая комплаентность пациентов с РА к лечению; г) открытость вопроса о влиянии стратегии Т2Т на параметры, которые считаются как «состояние здоровья по мнению пациента» - «patient-reported outcome – PRO: функциональное состояние, качество жизни (КЖ), уровень тревожности и интенсивность хронического болевого синдрома» [ Насонов Е.Л. и др., 2021; Рыбакова В.В. и др., 2022; Каратеев А.Е. и др., 2022; Sharma J. et al., 2019; Smith J. T. et al., 2020; Henaux S. et al., 2022].

Показано, что если конечной целью фармакотерапии РА в рамках стратегии Т2Т для врача считается достижение состояния клинической ремиссии, то для пациента улучшение КЖ и функционального состояния считаются ведущими параметрами в оценке эффективности проводимой терапии [Юрова Е.В. и др., 2020; Каратеев А.Е. и др., 2022; Hiligsmann M. et al., 2018; Rodrigues J. et al., 2019; Van Tuyl L.H. et al., 2020].

В связи с этим у пациентов с РА тщательный анализ и мониторинг параметров PRO в комплексной оценке эффективности, проводимой активной противовоспалительной терапии в рамках стратегии Т2Т считается важным составляющим компонентом.

### **Степень научной разработанности изучаемой проблемы**

Несмотря на достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс в проблеме таргетной терапии РА в рамках стратегии Т2Т, существующие сложности, связанные с одной стороны, с ранней диагностикой заболевания, объективной оценкой коморбидного фона и приверженности больных к лечению БПВП [Каратеев А.Е. и др., 2019; Насонов Е.Л. и др., 2020; McInnes C.D. et al., 2019; Smolen J.S. et al., 2021], а с другой, присутствием целого ряда факторов, наличие которых серьезным образом лимитирует широкую имплементацию стратегии Т2Т в реальную клиническую практику.

Наличие этих факторов также лимитирует развитие состояния стойкой («Sustained») ремиссии и способствует формированию «рефрактерного» варианта РА, а также открытость вопроса о влиянии стратегии Т2Т на параметры PRO, являются вопросами, которые по-прежнему остаются дискуссионными и требуют дальнейшего исследования [Каратеев А.Е. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2023; Hamann P. et al., 2017; Henaux S. et al., 2018; Nagy G. et al., 2021].

#### **Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой**

Научная работа связана с инициативной темой кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Ревматические и неревматические поражения сердца и сосудов: эпидемиология, половая избирательность, коморбидность, диагностика и лечение» (Государственный регистрационный номер 0195ТД161).

## Общая характеристика работы

**Цель исследования:** комплексный анализ и сравнительная оценка эффективности применения МТ/МТЖ в сочетании с этанерцептом в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним и развернутым РА и эффективное влияние терапии на параметрах PRO: функциональное состояние КЖ, уровень тревожности пациентов и интенсивности хронического болевого синдрома.

### Задачи исследования:

1. Изучить и определить рейтинговую значимость современных рекомендаций в ранней диагностике РА и ретроспективно оценить приверженность пациентов с РА к терапии БПВП.

2. Комплексно оценить эффективность применения МТ в различных лекарственных формах в сочетании с этанерцептом (ЭТЦ) в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним активным РА.

3. Комплексно изучить и сравнительно оценить эффективность применения МТ в различных лекарственных формах в сочетании с ЭТЦ и плаквенилом в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с активным развернутым РА.

4. Изучить и сравнительно оценить параметры PRO у пациентов с развернутым активным РА до и после достижения конечной цели стратегии Т2Т – состояния низкой активности заболевания (НАЗ)/ремиссии.

**Объект исследования.** Объектом исследования служили 105 больных (87 женщин и 18 мужчин) с достоверным диагнозом ранний (n=28, по критериям ACR/EULAR, 2010 г.) и развернутый РА (n=77, по критериям ACR, 1987 г.), которые в период с 2018 г. по 2022 г. находились на стационарном обследовании в ревматологическом отделении городского медицинского центра (ГМЦ) № 2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе.

**Предмет исследования.** Предметом исследования являлись современные подходы к ранней диагностике РА в реальной клинической практике,

спектральном анализе и распространенности коморбидных и мультиморбидных заболеваний и приверженности пациентов с развернутым РА к лечению БПВП, а также анализ и сравнительная оценка эффективности применения МТ/МТЖ в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним и развернутым РА и эффективное влияние терапии на параметрах PRO.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в практике ревматологов Республики Таджикистана (РТ) установлено, что в верификации диагноза раннего РА, с одной стороны, наиболее высокой рейтинговой значимостью обладают ранее вовлечение в патологический процесс значительного числа суставов (от 4 до 10) и позитивность пациентов по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а с другой, значительный вклад анамнестических данных, положительность теста «поперечного сжатия» и результаты артросонографии (АСГ) суставов. Показано, что низкая приверженность к терапии БПВП являлась одной из характерных черт пациентов с развернутым РА до момента их включения в настоящее исследование.

Установлено, что в отличие от применения монотерапии МТ и по показаниям в сочетании с плаквенилом у пациентов с развернутым РА в традиционном стиле, применение монотерапии МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) демонстрирует, с одной стороны, ярко выраженное снижение как общепринятых, так и иммунологических параметров активности заболевания, а с другой, высокий уровень индукции состояния НАЗ/ремиссии.

Показано, что частота достижения стойкой («Sustained») ремиссии на фоне сочетанного приема МТЖ и ЭТЦ у пациентов с ранним и развернутым РА достигает 39,2 и 33,3% соответственно (против 15,8% в группе традиционного наблюдения). При этом впервые, с одной стороны, были представлены предикторы развития стойкой («Sustained») ремиссии, а с другой перечень

факторов, наличие которых лимитирует достижение состояния стойкой («Sustained») ремиссии у пациентов с активным ранним и развернутым РА.

Выявлено, что причинно-патогенетические механизмы, приводящие к нарушению функциональной активности и ухудшению КЖ пациентов, повышению уровня тревожности и индукции хронического болевого синдрома при развернутом РА сложны и мультифакторны, тесно сопряжены как между собой, так и с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, что позволяет рассматривать генез отдельных параметров PRO при РА как единый, но мультифакторный – «коморбидный» процесс.

Впервые было установлено, что достижение конечной цели стратегии T2T – состояния клинической ремиссии и/или НАЗ (особенно стойкой «Sustained» ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА радикальным образом положительно модифицирует параметры PRO у больных с длительным «ревматоидным анамнезом» и практически ликвидирует наличие хронического болевого синдрома.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования исследования**

Большое теоретическое и научно-практическое значение демонстрирует комплексный подход с идентификацией наиболее информативных клинико-лабораторных и инструментальных симптомов в дебютном эволюционном этапе развития РА, ретроспективный подход к оценке приверженности пациентов к терапии БПВП, выявленное присутствие тесных причинно-патогенетических взаимосвязей между параметрами PRO и их тесной ассоциативной взаимосвязи с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, а также результаты, которые были получены при сравнительном анализе и оценке эффективности применения монотерапии МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с плаквенилом или ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T.

Полученные научные и практические результаты могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

### **Положения, выносимые на защиту:**

Чрезвычайная вариабельность первичных симптомов и вариантов дебюта РА делают трудно разрешаемой верификацию диагноза раннего РА. В связи с этим ранняя диагностика РА требует комплексного подхода и широкого применения, с одной стороны, классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г., а с другой, дополнительное изучение анамнестических данных, состояние теста «поперечного сжатия» и результатов АСГ суставов.

Сравнительная эффективность применения МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме, основанная на принципах стратегии Т2Т у пациентов с активным ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) и монотерапии МТ и по показаниям в сочетании с плаквенилом (группа традиционного наблюдения), направленная на индукцию состояния клинической ремиссии – конечной цели стратегии Т2Т.

Состояние стойкой («Sustained») ремиссии у пациентов с активным РА на фоне активной контролируемой терапии: верификации, спектра предикторов достижения и факторов, наличие которых лимитирует достижения состояния стойкой («Sustained») ремиссии и способствует формированию «рефрактерного» варианта РА.

Параметры PRO при РА-это причинно-патогенетические механизмы и их ассоциативная взаимосвязь с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, в том числе ярко выраженный положительно модифицирующий эффект достижения состояния клинической ремиссии на параметры PRO.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов и положений данной диссертационной работы определяется правильно выбранным направлением исследования с учетом данных, представленных в литературе последних лет, а также четким соответствием составленной цели и определенных для ее решения задач, комплексным обследованием пациентов с применением современных высокоинформативных клиничко-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также

применением адекватных методов активной терапии, основанных на принципах современной фармакотерапевтической концепции РА стратегии Т2Т. Работа выполнена на достаточно большом клиническом материале: исследуемую группу составили 105 пациентов с активным ранним (n=28) и развернутым (n=77) РА. Все обследованные пациенты с РА подвергались тщательному и многоплановому обследованию по единому протоколу.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований).** Диссертационная работа выполнена в соответствии с паспортом ВАК при Президенте РТ по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и соответствует подпунктом 3.4. (Этиология, патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов); 3.7. (расстройство функций внутренних органов как у больного, так и у здорового взрослого человека); 3.8. (Клинические проявления внутренних органов).

**Личный вклад соискателя ученой степени в исследования.** Весь спектр работы, направленный на выполнение основной идеи диссертации, его планирование и практическая реализация, выбор методов исследования, сбор первичного материала, тщательный анализ и оценка полученных результатов были осуществлены автором данной работы совместно с научным руководителем. Диссертант самостоятельно выполнял подбор и обследование пациентов с активным ранним и развернутым РА в соответствии с поставленными задачами диссертационной работы. Автор провел тщательный анализ и оценку основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих эффективность проводимой терапии у больных ранним и развернутым РА. Анализ, систематизация и статистическая обработка данных выполнена лично автором.

**Апробация и реализация результатов диссертации.**

Результаты исследований доложены и обсуждены на 67 - 71 годичных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2017 - 2022 гг.), XIV - XX научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе,

2017-2022 гг.) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), на Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г.), VII съезде ревматологов России (Москва, 2021 г.), II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в ревматологии» (Москва, 2022) заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (29.06.2023 г., №11).

**Публикации по теме диссертации.** Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 17 печатных работах, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 201 странице, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, двух глав собственных результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Указатель литературы содержит 326 источников, из них 169 на русском языке и 157 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 24 рисунками.

# **Глава 1. Активная контролируемая терапия, основанная на принципах стратегии «Тreat to target », показателях оценки качества жизни, функционального состояния и уровня тревожности у больных ревматоидным артритом: современное состояние вопроса**

## **1.1. Ревматоидный артрит: современные представления об этиопатогенетических механизмах, спектр и распространенность системных проявлений, и оценка коморбидного фона**

Из общепризнанного определения РА, которая присутствует в работах исследователей последних лет можно идентифицировать наиболее отличительные особенности заболевания: а) заболевание относится к диффузным иммуновоспалительным (аутоиммунным) заболеваниям соединительной ткани, которые, в свою очередь, являются наиболее яркими представителями тяжелых хронических заболеваний человека; б) средняя заболеваемость и/или распространенность РА в популяции составляет 1% (0,6 – 2% в разных странах мира); в) хронический постоянно прогрессирующий эрозивно-деструктивный суставной синдром является ведущим синдромом в гетерогенной клинической сценарии заболевания; г) наряду с типичным суставным синдромом при РА наблюдается системное поражение внутренних органов; д) заболевание способствует ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов, а также развитию коморбидных и мультиморбидных заболеваний [14, 43, 79, 139, 204, 271].

Установлено, что присутствие глобальных нарушений в системе иммунитета (как гуморального, так и клеточного), обусловленных сложными и малоизученными взаимодействиями наследственно-генетической предрасположенности и многочисленных факторов внешней среды лежит в основе формирования вышеперечисленных отличительных особенностей РА [75, 125, 155, 204, 235, 296].

До настоящего время истинные причины развития РА не идентифицированы и этиология заболевания по-прежнему остается

неизвестной - на уровне гипотетических предположений и объектом дальнейшего исследования [53, 131, 228, 255]. Однако, несмотря на это данные, представленные в литературе последних лет свидетельствуют о том, что многие исследователи предполагают, что в развитии РА определенную триггерную роль играет достаточно широкий спектр генетических, гормональных, метаболических, ряд эндогенных (цитруллинированные белки и пептиды) и экзогенных факторов (курение, инфекционные агенты) [79, 130, 132, 156, 256, 285].

Наследственная предрасположенность, курение табака и роль отдельных вирусов, наличие которых тесно ассоциируется с более тяжелым течением РА (серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП, присутствие висцеральных проявлений заболевания) с одной стороны считаются наиболее значимыми факторами риска развития заболевания, а с другой, по-прежнему остаются объектами дальнейшего исследования [1, 28, 79, 131, 133, 285]. В этом аспекте в литературе есть предположение, что предполагаемые (потенциальные) этиологические факторы, имея тесные ассоциативные взаимосвязи с наследственной предрасположенностью к РА, принимают не прямое, а опосредованное участие в этиопатогенетических механизмах развития заболевания [28, 131, 156, 291, 296].

Большинство исследователей считают, что системное аутоиммунное воспаление, которое с высокой интенсивностью затрагивает именно синовиальную оболочку периферических суставов отражает суть иммунопатологического процесса при РА [77, 79, 80, 285, 296]. В этом аспекте в процессе активного изучения клинического сценария РА было установлено, что «преклиническая» стадия заболевания, которая далее трансформируется в «симптоматическую» с формированием типичных клинико-лабораторных и инструментальных симптомокомплексов, характерных для раннего, затем развернутого РА являются последовательными (или дискретными) стадиями в эволюции заболевания [57, 116, 251, 252, 275, 307]. Показано, что синовит уже

в «преклинической» стадии РА демонстрирует черты хронического иммуновоспалительного процесса [222, 236, 250, 251, 275, 296].

Наряду с неясностью истинных этиологических факторов, патогенез РА также остается малоизученным и отличается чрезвычайной гетерогенностью. По современным представлениям сложное, малоизученное и тесно взаимосвязанное и взаимоусиливающее влияние генетически детерминированных и приобретенных дефектов естественных иммунорегуляторных механизмов, лимитирующих патологическую активацию иммунной системы лежат в основе патогенеза и дальнейшего прогрессирования РА [28, 156, 164, 217, 235, 287]. Считается, что гетерогенность и многонаправленность патогенетических механизмов РА в свою очередь, приводит многообразию как клинических, так и иммунопатологических проявлений заболевания [57, 78, 103, 139, 164, 255].

Из данных, представленных в литературе последних лет следует, что неконтролируемая и аберрантная активация ведущих клеток иммунной системы - Т- и В-лимфоциты, которая, в свою очередь, приводит к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных медиаторов (прежде всего провоспалительных цитокинов) и в итоге индуцирует воспаление и тканевые повреждения, играет ключевую роль в патогенезе РА [75, 76, 88, 92, 103, 318]. При этом показано, что Th1-тип иммунного ответа, которой отличает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО-а, ИЛ-6, ИЛ-12 является ведущим звеном в патологической активации иммунной системы при РА [91, 142, 151, 227, 242, 308]. В представленной патологической активации иммунной системы при РА происходит своеобразная поляризация иммунного ответа по Th1-типу, что в результате формирует состояние дисбаланса в цитокиновой сети: гиперпродукция синтеза провоспалительных цитокинов на фоне относительной недостаточности - противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) [129, 148, 217, 242, 254]. В этом аспекте многие исследователи сошлись во мнении, что именно формирование дисбаланса в

цитокиновой сети играет фундаментальную роль в патогенезе РА [86, 148, 242, 254, 296].

Последние годы в свете фундаментальной роли дисбаланса цитокиновой сети в патогенезе РА исключительное значение в иммунопатогенезе заболевания придается таким провоспалительным цитокинам как ФНО-а и ИЛ-6. Признавая центральную роль указанных провоспалительных цитокинов в патогенезе РА и в других многочисленных клеточных процессах, способных к интенсификации и дальнейшей эскалации иммунопатологического процесса, многие исследователи предполагают, что, с одной стороны, в дебюте заболевания наблюдается гиперпродукция именно ФНО-а и ИЛ-6, а с другой, - ФНО-а и ИЛ-6 демонстрируется возможность запускать целый ряд иммуновоспалительных реакций [76, 89, 91, 104, 142, 242]. Считается, что наиболее характерными иммуновоспалительными реакциями, в индукции которых активное участие принимают ФНО-а и ИЛ-6, являются: а) возможность стимулировать продукцию других провоспалительных цитокинов; б) способность передавать сигналы не только классическим путем, но и посредством транс-сигнализации, индуцировать экспрессию молекул адгезии, стимулировать неоангиогенез и пролиферацию фибробластов (которые являются патогенетическими аспектами ревматоидного паннуса) [91, 142, 242, 254, 285]. В этом аспекте многие исследователи обосновано предполагают, что ФНО-а и ИЛ-6, обладающие возможностью одновременно воздействовать на врожденные и приобретенные механизмы иммунного ответа, с одной стороны принимают активное участие в развитии локальных и системных проявлениях РА, а также формирование костных эрозий, остеопении и остеопороза, а с другой играют ключевую роль в процессе хронизации иммуновоспалительного процесса [44, 47, 145, 176, 204, 311].

В последние годы исследователи проявляют большой интерес к участию В-клеток в патогенезе РА. По современным представлениям, которые базируются на результатах многочисленных экспериментальных и клинических исследований, наряду с Th1-типом иммунного ответа, патологическая

активация В-клеток также вносит существенный вклад в развитие и поддержание адаптивного иммунитета и аутоиммунных нарушений при РА [76, 152, 160, 206, 221, 247].

Из данных, представленных в литературе последних лет следует, что наиболее характерными проявлениями патологической активации В-клеток при РА, которые реализуются в процессе тесно взаимосвязанных механизмов с Т-клетками (в рамках "иммунных контрольных точек" - *immunecheckpoints*), являются: а) синтез широкого спектра аутоантител с различной специфичностью, прежде всего IgM РФ и АЦЦП, которые считаются наиболее информативными и достаточно специфическими лабораторными параметрами в ранней диагностике РА; б) активное влияние на синтез провоспалительных цитокинов; в) способности к иммунорегулирующим и антигенпрезентирующим функциям [127, 173, 227, 247, 250, 296].

Показано, что среди широкого спектра аутоантител, которые в различных концентрациях обнаруживаются более, чем у 80% больных, страдающих РА, объектом интенсивного изучения современных исследователей является АЦЦП [1, 2, 70, 85, 296]. Полученные в этом плане результаты показывают, что, с одной стороны, присутствие АЦЦП в крови у пациентов с РА, особенно в высокой концентрации имеет тесные ассоциативные взаимосвязи с теми характеристиками РА, которые отражают активность и системный характер ревматоидного процесса, с другой стороны АЦЦП считается не только самым специфическим и чувствительным диагностическим биомаркером РА (невинный свидетель – *innocentbystander*), но и играет определенную роль в патогенезе заболевания в качестве дополнительного медиатора воспаления с активным участием в формировании деструктивного суставного синдрома [2, 79, 147, 167, 288].

В целом анализ данных, представленных в литературе последних лет показывает, что основу патогенеза РА составляет, с одной стороны, глобальное нарушение иммунного ответа с ярким дисбалансом как количественного, так и

качественного состава иммунокомпетентных клеток, а с другой, - нарушение не только их функциональной активности, но и клеточной кооперации.

В гетерогенном клиническом сценарии РА, особенно при высокоактивных формах заболевания, наряду с типичным постоянно прогрессирующим эрозивным суставным синдромом с высокой частотой и в широком спектре наблюдаются так называемые экстраартикулярные или висцеральные проявления заболевания [29, 30, 71, 204, 307, 322]. Установлено, что висцеральные проявления РА не только отрицательно модифицируют течение и тяжесть заболевания и тем самым приобретают высокую прогностическую значимость в оценке тяжести и раннего прогнозирования отдаленных исходов заболевания, но и всегда требуют пересмотра терапевтической стратегии РА в плане его оптимизации и интенсификации [133, 136, 137, 221, 293].

У больных РА с висцеральными проявлениями идентифицирован ряд отличительных особенностей, которые в целом отражают суть понятия «ревматоидной болезни». Наиболее характерными отличительными особенностями больных с системными проявлениями считаются: высокая активность иммуновоспалительного процесса, позитивность заболевания по РФ и АЦЦП, быстрый темп прогрессирования деструктивного суставного синдрома [71, 124, 131, 255, 322].

В процессе многолетнего изучения комплекса вопросов, связанных с висцеральными проявлениями РА было установлено следующее: а) висцеральные проявления РА тесно ассоциируются как с активностью, так и с давностью заболевания; б) отличаются высокой распространенностью и широким спектром встречаемости; в) также отличаются гетерогенностью в патогенетических механизмах, неоднородностью в оценке тяжести и раннем прогнозировании характера тяжести заболевания [71, 74, 131, 133, 204, 296].

Показано, что несмотря на многолетние и активные изучения комплекса вопросов, связанных с проблемой системных проявлений РА, до настоящего времени в практической ревматологии отсутствуют их общепринятые

классификационные критерии. В этом аспекте в литературе встречаются предположения о необходимости распределения висцеральных проявлений РА в зависимости от их рейтинговой значимости в оценке тяжести заболевания на две группы: а) системные проявления, обладающие высоким прогностическим рейтингом, наличие которых ухудшает жизненный прогноз больных (поражения сердечно-сосудистой системы - КВС, почки - ревматоидный нефрит, серозиты, висцеральный ревматоидный васкулит); б) системные проявления, наличие которых непосредственно отражает уровень активности заболевания (лихорадка, полимиоцитоз, похудание, лимфаденопатия и др.) [30, 53, 74, 131, 293, 322].

Из-за сложности идентификации возможных патогенетических механизмов отдельных форм системных проявлений РА ряд исследователей сошлись во мнении, что с одной стороны, наличие синхронности в течении суставного синдрома и большинства висцеральных проявлений заболевания, а с другой, присутствие тесной ассоциативной взаимосвязи между активностью РА и частотой встречаемости, спектр и степень выраженности висцеральных проявлений заболевания свидетельствует о присутствии общих патогенетических механизмов между ними [29, 32, 74, 133, 183, 204].

С учетом гетерогенности системных проявлений РА как в патогенетических, так и в прогностических аспектах, группа шведских ученых в 2007 г. под руководством профессора Turresson С., среди многочисленных системных проявлений РА идентифицировали 8 синдромов («Мальма - критерии»), которые по мнению авторов, с одной стороны, обладают высокой рейтинговой значимостью в оценке жизненного прогноза пациентов с РА, а с другой, являются ФР развитием серьезных сердечно-сосудистых событий [133, 134, 238, 293]. Согласно рекомендациям авторов, так называемые «Мальма - критерии» объединяют следующие висцеральные проявления РА: синдром Фелти, серозиты (перикардит, плеврит), ревматоидный васкулит – кожный и висцеральный, глазной синдром, гломерулонефрит.

Наряду с высокой распространённостью и сложностью ранней диагностики висцеральных проявлений РА, другим немаловажным и сложным вопросом у пациентов данной категории является практически постоянное присутствие коморбидных и мультиморбидных заболеваний [107, 118, 261, 280, 310].

Вопросы, связанные с коморбидностью РА и другими иммуновоспалительными заболеваниями ревматического профиля, которые являются объектами интенсивного изучения за последнее два десятилетия, по-прежнему остаются в центре внимания современных исследователей [31, 90, 101, 110, 117, 149]. Считается, что данное обстоятельство обусловлено, с одной стороны, неуклонно прогрессирующим характером большинства ревматологических заболеваний (РЗ) и практически постоянное присутствие комплексной противовоспалительной терапии способствует дестабилизации течения коморбидных заболеваний. А с другой стороны коморбидные и мультиморбидные патологии являются факторами, которые негативно модифицируют течение основного заболевания и всегда диктуют необходимость пересмотра терапевтической стратегии как в плане оптимизации, так и интенсификации [90, 194, 277, 280, 281, 301].

По мнению ряда исследователей, есть ещё дополнительные и весьма существенные факторы, наличие которых еще больше актуализирует проблемы коморбидности РА и других хронических РЗ. Среди них наиболее важными и сложными факторами являются: а) участие хронического низкоинтенсивного воспаления и иммуновоспалительных реакций в патогенезе большинства хронических неревматических заболеваний, прежде всего кардиоваскулярной патологии (КВП), метоболического синдрома (МС) и тревожно депрессивных расстройств (ТДР) [10, 60, 83, 179, 263, 270]; б) сложность в проведении четкого дифференциального диагноза между органами висцеральными проявлениями РА и рядом коморбидных заболеваний [90, 280, 281, 294, 314].

Данные, представленные в литературе последних лет, свидетельствуют о том, что наиболее распространенными и прогностически неблагоприятными

коморбидными и/или мультиморбидными патологическими спутниками у пациентов с РА, особенно с высокоактивными формами заболевания являются: а) артериальная гипертензия (АГ) и КВП как коронарогенного, так и некоронарогенного генеза, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) [54, 55, 101, 234]; б) МС [31, 153, 233]; патологии органов пищеварения, в основном в рамках «НПВП – гастропатии и энтеропатии», органов дыхания и ТДР [63, 90, 115, 131, 189, 201].

В изучении сложных и нередко дискуссионных вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и другим наиболее распространенными патологиями внутренних органов, большой и обоснованный интерес, вызывает высокая распространенность КВП и МС в целом или отдельные его компоненты. Предполагается, что существуют весьма веские аргументы, наличие которых позволяет РА, КВП и МС объединить в один не только своеобразный, но и важнейший в прогностическом плане «треугольник», который, в свою очередь, становится объединяющим положением в данной чрезвычайно актуальной проблеме: а) присутствие ряда общих («коморбидных») патогенетических механизмов между РА как с КВП, так и МС [31, 101, 107, 265, 303]; б) способность как РА, так и КВП и МС самым серьезным образом негативно модифицировать течение друг друга [31, 63, 134, 187, 245, 316]; в) наличие КВП и МС требует, с одной стороны, пересмотр и оптимизацию терапевтической стратегии в целом, а с другой, лимитирует прием большинства противовоспалительных препаратов, прежде всего НПВП и глюкокортикоидов (ГК) [54, 55, 100, 258, 280]; г) ведущий роль коронарогенных сердечно сосудистых осложнений (ССО) и отдельных компонентов МС в структуре избыточной и преждевременной летальности пациентов с РА [19, 245, 260, 284, 293].

Однако, несмотря на достигнутые большие успехи в изучении большинства вопросов, связанных с проблемой РА, многие вопросы,

касающиеся патогенеза и висцеральных проявлений заболевания, а также коморбидности РА с КВП и МС, по-прежнему остаются малоизученными и дискуссионными и требуют дальнейшего исследования.

## **1.2. Современные подходы к ранней диагностике ревматоидного артрита и общая характеристика международных индексов и инструментов, направленных на оценку активности заболевания и мониторинг эффективности проводимой терапии**

Многие исследователи склонны к тому, что комплекс вопросов, связанных с проблемой ведения больных с РА в оптимальном режиме естественным образом, вышли на серьезный уровень и в настоящее время приобрели общетерапевтическое значение [43, 53, 79, 255, 285]. Объяснением данному положению считается наличие у пациентов с РА целого ряда отличительных особенностей, наличие которых самым серьезным образом осложняет эффективное лечение больных данной категории. Установлено, что наиболее отличительными чертами пациентов с РА являются: существующее сложности ранней диагностики, высокий уровень коморбидности и преждевременной летальности, практически постоянное присутствие хронического болевого синдрома и ТДР [281, 298, 310, 312, 326].

В этом аспекте показано, что РА имеет не только общеревматологическое, но и общемедицинское и социальное значение, поскольку приводит к колоссальным экономическим затратам [13, 61, 230, 231, 255].

Как известно основу современной фармакотерапевтической стратегии РА (в рамках стратегии T2T) составляют следующее два основных принципа: а) ранняя агрессивная терапия (в пределах «окна возможности») с широким применением традиционных синтетических БПВП (прежде всего МТ и лефлуномид) и ГИБП [59, 132, 239, 297, 325]; б) тщательный контроль и эффективность проводимой терапии [50, 64, 73, 112, 184].

Итоговые данные, которые были получены в процессе всестороннего критического анализа и оценки комплекса вопросов, связанных с проблемой раннего РА в рамках многолетнего изучения «концепции раннего РА» [3, 28, 42, 246, 298], однозначно свидетельствуют о том, что активная (или агрессивная) противовоспалительная терапия является наиболее эффективным в самых ранних этапах РА – в пределах «окна возможности» [28, 38, 138, 192]. В этой связи многие исследователи считают, что ранняя стадия РА является тем важнейшем этапом в эволюционном развитии заболевания, когда воспаление в тканях суставов (синовит) является потенциально обратимым процессом [38, 50, 251, 298, 299]. Поэтому считается, что активная и/или агрессивная противовоспалительная терапия с применением современных препаратов как симптоматического, так и базисного ряда может демонстрировать, с одной стороны, положительную модификацию клинических и лабораторных симптомов, отражающих активность РА, а с другой, - остановить или существенно замедлить развитие необратимых изменений суставов и системные проявления заболевания, индуцированных воспалением [50, 92, 106, 191, 243]. Действительно, в современной литературе есть много информации, которые однозначно свидетельствуют о том, что при РА только агрессивное подавление активности воспалительного процесса в пределах "окна возможностей" позволяет радикально изменить характер течения и исходов заболевания [35, 175, 190, 257, 266, 273].

Предварительные результаты, которые были получены в процессе имплементации основных принципов стратегии Т2Т в реальную клиническую практику также свидетельствуют о том, что максимально ранняя диагностика и раннее начало активной и/или агрессивной терапии в условиях тщательного контроля, практически является единственным реальным терапевтическим способом остановить постоянное прогрессирование РА [13, 114, 224, 266].

Все вышеизложенное подтверждает чрезвычайную важность ранней диагностики РА в реализации основных принципов современной

фармакотерапевтической концепции РА – стратегии T2T в реальную клиническую практику.

Показано, что в связи с чрезвычайной гетерогенностью клинических симптомов и иммунологических нарушений при РА, ранняя диагностика заболевания по-прежнему остается актуальной проблемой в практической ревматологии [28, 116, 222, 251, 275]. Поскольку при РА, как и при многих других известных иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля существует целый ряд факторов и особенностей, которые самым серьезным образом осложняют раннюю диагностику заболевания. Установлено, что такими факторами и особенностями ревматоидного процесса являются: а) гетерогенность и не специфичность клинических симптомов раннего РА; б) отсутствие по-настоящему патогномоничных как клинических, так и лабораторно-инструментальных симптомов [24, 42, 51, 57, 116, 123].

Из-за отсутствия у пациентов с РА по-настоящему патогномоничных как клинических, так и лабораторно-инструментальных симптомов с целью ранней диагностики заболевания в практической ревматологии широко применяются критериальные методы диагностики. Последний вариант классификационных критериев раннего РА разработали и в 2010 г. представили группа европейских (EULAR) и американских ревматологов (ACR) - классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. [282]. Для разработчиков новых классификационных критериев раннего РА важным являлась своевременная идентификация пациентов, которым потребуется раннее обоснованное применение современных БПВП.

В процессе клинической апробации новых (2010 г.) классификационных критериев РА - классификационные критерии ACR/EULAR было установлено, что они существенно отличаются от общеизвестных диагностических критериев ACR, 1987 г. по целому ряду принципиальных положений: а) в разработке новых диагностических критериев РА впервые были объединены усилия и тесное сотрудничество экспертов ACR и EULAR – самые крупные и известные ревматологические ассоциации мира; б) в основе разработки новых

диагностических критериев РА были положены экспертная оценка и статистический анализ наиболее типичных клинико-лабораторных симптомов РА в дебютном этапе заболевания; в) прицел на раннюю диагностику РА являлся основной целью разработчиков критериев ACR и EULAR, 2010 г. [51, 81, 282].

Согласно основным принципам, которые отражают значимость классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в ранней верификации диагноза РА, диагностические мероприятия проводятся в 4 этапа: а) поиск и установление клинических признаков воспалительного поражения суставов (хотя бы наличие одного воспаленного сустава при объективном исследовании); б) проведение тестов на наличие и определение уровня концентрации РФ и АЦПП; в) определение состояния «острофазовых параметров воспаления» - значения СРБ и СОЭ; г) определение длительности синовита – > 6 нед<.

В целом результаты, которые были получены в последние годы в процессе клинической апробации классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. свидетельствуют о их высокой как чувствительности, так специфичности в верификации диагноза РА в дебютном этапе заболевания [13,64,269].

Последние годы в ревматологии в процессе окончательной верификации диагноза РА в дебютном этапе заболевания широкое практическое применение нашли такие инновационные инструментальные методы диагностики, как АСГ и МРТ суставов [4, 95, 146, 147].

Наряду с ранней диагностикой и ранним активным и/или агрессивным подавлением воспаления, в стратегии T2T другим фундаментальным принципом является тщательный мониторинг активности РА и эффективности проводимой терапии и при необходимости ее коррекции. С целью тщательного мониторинга активности РА и эффективности проводимой терапии, последние годы в практической ревматологии был имплементирован целый ряд инновационных и достаточно информативных международных индексов и

инструментов, таких как: индексы - показатели активности воспаления (ПВА), DAS28, SDAI и CDAI и критерии - ACR/EULAR, 2011 г. и ACR 20/50/70% [6, 28, 109, 131, 282, 300].

В современных рекомендациях, направленных на комплексную и эффективную терапию РА (особенно в рамках стратегии T2T) пристальное внимание уделяется определению и мониторингу активности воспалительного процесса. Поскольку результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что максимальное снижение активности РА на фоне приема БПВП тесно ассоциируются с замедлением прогрессирования заболевания [18, 65, 119, 272, 302, 315].

Однако в связи с чрезвычайной гетерогенностью как клинических, так и лабораторных признаков, отражающих активность РА в клинической практике, трудно будет идентифицировать единственный ключевой параметр с помощью, которого стало бы возможным адекватная и реалистичная оценка активности заболевания. В связи с чем в начале 90-х годов прошлого столетия эксперты ACR пришли к выводу, что только комплексный подход и разработка определенной системы позволяет решить данную проблему. В итоге эксперты ACR разработали базовый набор активности РА, в который были включены 7 клинических и лабораторных параметров – критерии ACR 20/50/70% [225].

Последние годы в практической ревматологии с целью, с одной стороны оценки и мониторинга активности РА, а с другой, - оценки эффективности проводимой терапии наиболее общепризнанными комбинированными индексами являются: а) индекс оценки активности заболевания - disease activity score - 28 (DAS28); б) комбинированный индекс активности РА (simplified disease activity index - SDAI); в) клинический индекс активности болезни (clinical disease activity index - CDAI); г) ПВА [219, 229, 282].

Среди вышперечисленных международных индексов активности РА наиболее распространённым и общепризнанным является индекс DAS28 [28, 131, 219, 303]. Установлено, что индекс DAS28, который вычисляется по четырем исходным параметрам число воспаленных суставов (ЧВС) и число

болезненных суставов (ЧБС) из 28 суставов, СОЭ или СРБ и общее состояние здоровья пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и по специально разработанной формуле в клинической практике демонстрирует тесную корреляцию как с клиническими (ВАШ-боль, ЧПС, ЧВС), так и с лабораторными (СОЭ, СРБ) параметрами активности РА [226].

При критическом анализе и оценке результатов применения индекса DAS28 в практической ревматологии эксперты EULAR пришли к заключению, что данный индекс требует определенной доработки в плане его упрощения. В 2003 г. эксперты EULAR под руководством профессора J.S. Smolen разработали и представили заметно упрощенный индекс активности болезни –SDAI, отличающийся от индекса DAS28 исключением одного единственного параметра – ОСЗВ и применением СРБ в качестве острофазового показателя. Согласно рекомендации разработчиков, в индексе SDAI все исходные базовые параметры – ЧБС, ЧВС, ОСЗВ и СРБ суммируются без предварительной обработки [28, 219, 226].

Спустя некоторое время эксперты EULAR заметили, что СРБ практически не демонстрирует существенного влияния на результат оценки активности РА по индексу SDAI. В итоге было принято решение о разработке и создании еще более упрощенного (без учета значения СРБ) и простого клинического индекса активности болезни - CDAI [219, 226]. В настоящее время оба эти упрощенных индекса нашли широкое применение в практической ревматологии во многих странах мира, в том числе в РФ и других странах СНГ в качестве весьма информативных инструментов не только для реалистической оценки активности РА, но и эффективности проводимой терапии [6, 13, 28, 57, 65, 226].

В 2005 г. группой экспертов из числа сотрудников ФГБНУ «НИИР им. академика В.А. Насоновой» на базе индекса DAS28 был разработан и предложен для клинической практики достаточно упрощенный индекс, который был обозначен как «показатель воспалительной активности – ПВА» [28]. В итоге получился довольно простой и в то же время близкий по составу к

DAS28 индекс – ПВА, который вычисляется по формуле:  $PBA = ЧВСx10+OCЗВ$  (по ВАШ) +СОЭ [6, 28, 131].

В современной фармакотерапевтической концепции РА – стратегия T2T достижение состояния клинической ремиссии является конечной целью лечения заболевания [184, 191, 283, 297]. Поскольку, в последние годы были получены весьма обоснованные данные, которые свидетельствуют о том, что, с одной стороны, именно достижение и длительное сохранение состояния клинической ремиссии у больных РА создает реальные предпосылки для снижения риска потери трудоспособности и улучшения КЖ пациентов, а с другой, - увеличение продолжительности жизни больных (хотя бы до популяционного уровня), в первую очередь за счет минимизации риска развития коронарогенных ССО [134, 208, 262, 290].

Предварительные результаты применения стратегии T2T в клинической практике показывают, что только тщательный и всесторонний анализ клинико-лабораторных параметров активности РА и применение общепризнанных валидизированных международных инструментов позволяет обосновано верифицировать наличие у пациентов не только состояния клинической ремиссии, но ее глубины и типов [114, 208, 302]. В этом плане, данные, представленные в литературе самых последних лет свидетельствуют о том, что верификация состояния клинической ремиссии, подходов к интерпретации самого понятия «ремиссии», подходов к ее долгосрочному сохранению, идентификация её характеристик и типов, а также предикторов ее развития, являются малоизученными вопросами, которые серьезным образом актуализируют проблемы достижения состояния клинической ремиссии в рамках стратегии T2T [59, 84, 114, 138, 302].

В современной ревматологии объектом интенсивного изучения является понятие «стойкой – стабильной или глубокой» ремиссии - (стабильной – «sustained», глубокой – «deep») [84, 105, 173]. Полученные в этом аспекте предварительные результаты показывают, что при хронических заболеваниях, включая РА только достижение стойкой (sustained) ремиссии может оказать

положительное влияние на исход заболевания [84, 193, 208, 211]. В этом плане современные исследователи в своих работах активно ведут поиск и идентификацию факторов, наличие которых, с одной стороны, считается предикторами достижения стойкой (sustained) ремиссии, а с другой, - свидетельствуют о резистентности РА к проводимой противовоспалительной терапии (так называемый - «рефрактерный РА») [5, 84, 211, 223, 268, 304].

В настоящее время основными международными инструментами, которые широко используются с целью обоснования состояния клинической ремиссии в реальной клинической практике являются: а) критерии ACR; б) критерии EULAR; в) критерии ACR/EULAR; индекс ПВА [28, 34, 131, 226]. В ходе апробации указанных индексов в клинической практике были идентифицированы как положительные, так и отрицательные качества в каждом из вышеперечисленных инструментов.

В этой связи в 2011 г. эксперты ACR и EULAR опубликовали новое определение ремиссии РА и параллельно представили новые совместные критерии, направленные на верификацию состояния клинической ремиссии у пациентов данной категории [300], наличие которого считается обоснованным, если избранные авторами параметры на фоне проводимой активной терапии достигают следующего состояния: значение SDAI < 3,3 , ЧБС < 1, ЧВС < 1, уровень СРБ < 1 мг/мл [300].

### **1.3. Качество жизни, тревожно-депрессивные расстройства и функциональное состояние пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом**

Последние годы многие исследователи в своих работах отмечают, что у пациентов с различными хроническими заболеваниями ревматического профиля с целью более адекватной и комплексной оценки эффективности проводимой терапии, наряду с общепринятыми инструментами важная роль отводится самооценке пациентом общего состояния собственного здоровья,

связанного с параметрами, которые в итоге отражают состояния его КЖ [41, 56, 62, 154, 170, 185].

Показано, что если конечной целью фармакотерапии РА в рамках стратегии T2T для врача считается достижение состояния клинической ремиссии, то для пациента улучшение КЖ и функционального состояния считаются ведущими параметрами в оценке эффективности проводимой терапии [20, 66, 237, 294, 295].

В современной не только ревматологии, но и медицине в целом врач, вооруженный многочисленными инновационными технологиями, не всегда может осуществить комплексную оценку тех многоплановых событий, которые реально отражают страдания и личность пациента, страдающего тем или иным хроническим заболеванием. В этой связи последние годы тщательный анализ и оценка КЖ у пациентов с хроническими заболеваниями ревматического профиля находится в центре внимания большинства исследователей. Поскольку КЖ пациента, обусловленного здоровьем – Health Related Quality of Life (HR-QoL) в настоящее время представляется как интегральный параметр, характеризующий: физическое, психоэмоциональное и социальное функционирование пациента, основанное на субъективном восприятии самого пациента [6,25].

В современной практической ревматологии основными инструментами для оценки КЖ больных РА широкое применение нашли: а) опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire); б) многомерный опросник оценки здоровья RAPID-3 (Routine Assessment Patient Index Data); в) общий опросник SF-36 (Medical Outcomes Study 36- Item Short form) [6, 57].

Среди хронических воспалительных заболеваний ревматического профиля РА, который обычно манифестирует в молодом и трудоспособном возрасте является самым распространённым, приводящим в итоге к тяжелым страданиям и инвалидизациям миллионов больных в мировом масштабе [21, 43, 61, 94, 230, 231]. Показано, что при РА тяжелый эрозивно-деструктивный и постоянно прогрессирующий суставной синдром, и практически постоянное

присутствие хронического болевого синдрома и висцеральных проявлений заболевания, особенно с высоким прогностическим рейтингом (так называемые «Мальма-критерии») [96,99,108,169,293] являются факторами, которые, с одной стороны, максимально лимитируют трудоспособность больных и резко ухудшают их КЖ, а с другой, - способствуют разрушению социальных связей и социальной изоляции больных, а так же приводят к нарушению семейной жизни и развитию психоэмоциональных срывов в рамках ТДР [140, 181, 210, 240, 252].

В связи с этим у пациентов с РА тщательный анализ и мониторинг параметров, которые отражают функциональное и психоэмоциональное состояние больного в комплексной оценке эффективности, проводимой активной противовоспалительной терапии, особенно в рамках стратегии T2T считается важным составляющим компонентом [150,172,177,209,248,267].

В РФ и РТ, а также в других странах СНГ основными общепринятыми инструментами, которые нашли широкое применение в оценке состояния функциональной активности пациентов страдающим РА являются: а) определение функционального класса (ФК) пациента – ФК 4 классов в соответствии с новой классификацией РА [57, 131]; б) русская версия Стэнфордской шкалы оценки здоровья HAQ, - адаптированный и специально созданный для самооценки пациентов с РА основных функциональных нарушений [232].

Согласно многим исследователям в медицине XXI века одной из наиболее острых проблем является психическое здоровье человека и ключевое значение ментального расстройства в оценке психоэмоционального состояния человека. Экспертами Всемирной организации здравоохранения установлено, что лишь за период с 1990 по 2015 г. произошло рост распространенности ТДР почти на 50% - с 416 до 615 млн человек [15, 27].

Наряду с высокой распространённостью коронарогенных ССО, другими не менее распространёнными коморбидными спутниками у пациентов с РА, особенно с высокоактивными формами заболевания являются расстройства

тревожно-депрессивного характера [22, 115, 205, 267]. Установлено, что РА и другие хронические заболевания ревматического профиля по сути дела являются постоянным стрессовым источником в плане развития расстройств тревожно-депрессивного спектра [25, 49, 57, 93]. Поскольку неуклонно прогрессирующий характер течения РА и других хронических РЗ практически с постоянным хроническим болевым синдромом [203, 281, 305, 306], с одной стороны, затрагивают практически все аспекты жизни пациента (функциональную способность, профессии, семейные и социальные взаимоотношения, экономическое положение), а с другой, - диктует необходимость адаптации пациента в новых условиях – в условиях болезни, её лечение и нежелательные последствия [115, 188, 199, 230, 231, 307]. Показано, что другим немаловажным фактором, который также негативно влияет на психоэмоциональное состояние пациентов является медикаментозное лечение этих заболеваний, который длится долго нередко пожизненно и часто сопровождается различными побочными эффектами [7, 8, 23, 26, 36, 54].

Из данных, представленных в литературе последних лет, следует, что частота распространенности ТДР при различных хронических РЗ иммуновоспалительного профиля имеет достаточно большой разброс и в среднем превышает общепопуляционный уровень в 10-15 раз, а у пациентов с РА достигает 85 – 93,6% [140, 172, 194, 202, 286]. По современным представлениям дизрегуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов и синтез антинейрональных антител являются наиболее изученными патогенетическими аспектами развития широкого спектра ТДР у больных РА и других РЗ [121, 174, 181, 209, 240, 286].

Многие исследователи склонны к тому, что наличие ТДР у пациентов с РА тесно ассоциируется практически со всеми клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, которые отражают выраженность болевого синдрома, активность и тяжесть заболевания и функциональное состояние больных [22, 27, 115, 160, 174]. Однако ряд авторов считают, что истинные

этиопатогенетические механизмы развития и высокая распространенность ТДР у больных РА по-прежнему остаются малоизученными и дискуссионными [115, 181, 174, 209, 314]. Действительно, по-прежнему среди исследователей нет единого мнения о первичности хронического болевого синдрома или депрессии у пациентов данной категории. В этом аспекте предполагается, что, по всей вероятности, боль и депрессия при РА и других хронических РЗ, которые имеют тесные ассоциативные взаимосвязи, являются проявлениями единого патогенетического процесса [52, 97, 98, 295, 306, 326].

Наличие ТДР у пациентов с хроническими РЗ часто не диагностируется, и пациенты не получают соответствующее лечение. Показано, что гиподиагностика ТДР при РА и других хронических РЗ связано с тем, что, с одной стороны, всё внимание практических ревматологов обращается на клинические симптомы основного заболевания, а наличие отдельных симптомов ТДР рассматриваются как естественная реакция на присутствие хронической болезни, а с другой, - ряд общих симптомов хронических РЗ как бы дублируют симптомы ТДР [57, 140, 172, 240].

В целом высокая распространённость ТДР у больных РА и присутствие тесных патогенетических взаимосвязей между данными патологическими состояниями безусловно негативно влияет на течение основного заболевания и, что не менее важно ухудшает комплаентность пациентов и требует пересмотра и оптимизации терапевтической стратегии основного заболевания [57, 132, 210, 201, 267]. В этом аспекте не вызывает сомнений, что у пациентов с РА своевременное выявление и коррекция ТДР имеет большое практическое значение.

В настоящее время основным международным инструментом, который нашел широкое применение в практической ревматологии является Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [6, 57].

#### **1.4. Стратегия "Treat to Target" – «Лечение до достижения цели» в терапии РА: основные принципы и рекомендации, предварительные результаты эффективности**

За прошедшие два десятилетия усилиями мирового ревматологического сообщества в изучении сложных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой РА были достигнуты большие, а в некоторых аспектах революционные успехи. Тщательный анализ и оценка данных, представленных в литературе последних лет, свидетельствуют о том, что наиболее важными успехами в проблеме РА, как в теоретическом, так и практическом плане являются: а) расшифровка ряда ключевых звеньев и выявление решающей роли провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-а и ИЛ-6 в патогенезе заболевания [91, 129, 242, 296, 308]; б) широкое внедрение в клинической практике классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. и улучшение возможности ранней диагностики [91, 129, 242, 296, 308]; в) идентификация факторов или предикторов неблагоприятного прогноза, в том числе связанных с высокой распространённостью коморбидных и мультиморбидных заболеваний, прежде всего КВП и ТДР [1, 57, 101, 155, 261, 293]; г) появление в арсенале практикующих ревматологов инновационных препаратов симптоматического ряда, что особенно важно, синтетических БПВП, прежде всего инъекционных лекарственных форм МТ и лефлуномид [19, 72, 113, 119, 166, 293]; д) разработка и широкое внедрение в практической ревматологии новой группы лекарственных препаратов, так называемых ГИБП и ингибиторов Янус-киназ [88, 128, 135, 163, 212].

Показано, что все вышеизложенные успехи в проблеме РА, особенно широкое внедрение в терапии РА ГИБП, самым серьезным образом способствовали расширению возможностей осуществить таргетную и патогенетический обоснованную терапию заболевания [200, 220]. В результате многие исследователи в своих исследованиях констатировали факт о заметном

улучшении как ближайших, так и более отдалённых исходов РА в реальной клинической практике [11, 12, 33, 59, 224, 316].

Однако оптимистический настрой практикующих ревматологов, связанных с внедрением в фармакотерапии РА инновационных препаратов, продолжалось не долго. Очень скоро в литературе появились ряд сообщений, свидетельствующих о том, что несмотря на широкое применение инновационных лекарственных препаратов в терапии РА, не всегда становится возможным эффективно контролировать течение заболевания и положительно модифицировать не только отдалённые исходы, но и ближайшее исходы РА, и, что не менее важно, и жизненный прогноз пациентов [50, 64, 114, 138, 175, 283].

В результате исследований многие ученые пришли к заключению, что радикальное усовершенствование эффективности лечения больных с РА на фоне широкого внедрения новых высокоэффективных лекарственных средств, в частности ГИБП, требует пересмотра и целенаправленной оптимизации, а также усовершенствования традиционных методов фармакотерапии данной патологии [28, 57, 65, 131, 283, 297].

В итоге современным исследователям удалось разработать и представить ряд всесторонне обоснованных выводов в отношении усовершенствования и повышения эффективности фармакотерапии РА: а) гетерогенность как патогенетических механизмов, так и клинико-иммунологических проявлений, является наиболее отличительной чертой РА; б) ключевые факторы, которые определяют исходы РА в реальной клинической практике, являются активность и персистенция иммуновоспалительного процесса; в) активное противовоспалительное лечение считается наиболее эффективным в дебютном этапе РА; г) ранняя и активная и/или агрессивная терапия позволяет не только успешно контролировать активность заболевания, но и добиться снижения активности/стадии клинической ремиссии [28, 57, 103, 164, 165, 191].

Вышеизложенные выводы, основанные на достаточно большой доказательной базе, многие исследователи воспринимали как существенный

прогресс в вопросах, связанных с фармакотерапией РА, но одновременно заявляли о необходимости продолжить исследования с целью разработки более оптимальной тактики ведения пациентов с РА с использованием не только БПВП, но и стандартных БПВП, в первую очередь МТ.

В этой связи в 2008 г. группа экспертов из EULAR выступили с инициативой разработать и представить современные международные рекомендации по более целенаправленному ведению пациентов с РА [297]. В итоге экспертам EULAR под руководством профессора J.S. Smolen удалось в 2010 г. в развернутом виде представить международные рекомендации по ведению пациентов с РА в виде современной фармакотерапевтической концепции РА – стратегии – «Т2Т» - «Лечение до достижения цели» [296, 297]. Разработчики стратегии Т2Т в 2013 г. представили доработанную и более усовершенствованную версию новой стратегии, в котором авторам удалось максимально суммировать и конкретизировать стратегические подходы к таргетной терапии РА [28, 50, 114, 283, 285].

В представленной версии стратегии Т2Т обозначены общие принципы и рекомендации по более оптимальному ведению пациентов с РА. При этом авторы не указывают на конкретные методы лечения с применением определенных препаратов как симптоматического, так и базисного ряда, а также ГИБП.

Согласно литературным данным, с одной стороны, основу новой фармакотерапевтической стратегии РА – стратегии Т2Т составляет максимально быстрое достижение состояния клинической ремиссии, а с другой, - новая стратегия базируется на возможности инициации активной и/ или агрессивной тщательно контролируемой терапии с применением современных БПВП и ГИБП в дебюте РА (в пределах «окна возможности») [106, 165, 191, 243, 257].

В обобщенном виде в рамках стратегии Т2Т авторы обосновано идентифицировали основные принципы (4) и 10 рекомендаций по лечению РА,

основанных как на научных доказательствах, так и мнениях экспертной группы (таблица 1.1).

В ходе активного внедрения в ревматологическую практику основных принципов и рекомендаций стратегии "Лечение до достижения цели", многие исследователи сошлись во мнении, что особенно важными являются следующие принципы: а) установление конечной цели лечения, ориентированной на достижение низкой активности и/или клинической ремиссии, с учетом активности и степени выраженности заболевания;

**Таблица 1.1. - Основные принципы (А) и рекомендации (Б) стратегии "Тreat to Target-T2T", направленные на таргетную терапию ревматоидного артрита**

<b>А</b>	1	Таргетное лечение РА необходимо проводить на основании совместного решения врача-ревматолога и пациента
	2	Основная цель – достижение состояния ремиссии и/или НАЗ
	3	Активное подавление воспаления – важнейший подход к достижению конечной цели терапии
	4	В стратегии T2T – тщательный мониторинг активности заболевания, эффективности терапии и соответствующей его коррекции позволяет оптимизировать исход РА
<b>Б</b>	1	Первичная цель лечения РА – достижение состояния клинической ремиссии
	2	Клиническая ремиссия – состояние, когда отсутствуют признаки активности заболевания
	3	Альтернативная цель лечения РА – достижение состояния НАЗ
	4	Пересмотр лекарственной терапии ежеквартально, пока не будет достигнута цель лечения
	5	Тщательный (ежемесячный) мониторинг параметров активности РА
	6	Широкое применение валидированных комплексных показателей активности РА с целью решения вопроса об эффективности лечения
	7	Наряду с применением комплексных показателей активности РА в оценке эффективности лечения необходимо учитывать все параметры суставного синдрома
	8	Желаемая цель лечения должна поддерживаться в течение всего периода лечения
	9	На выбор комплексного показателя активности РА и целевых параметров могут повлиять коморбидные заболевания, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с приемом лекарственных препаратов
	10	Пациент должен быть в достаточной степени информирован о цели лечения и запланированной стратегии для достижения этой цели под наблюдением ревматолога

б) сосредоточивание на максимальном усовершенствовании и сохранении качества жизни и социальной активности больных; в) строгий наблюдательный и учетный контроль результатов противовоспалительного лечения с использованием современных комплексных показателей активности ревматоидного артрита и критерии подтверждения клинической ремиссии; г) необходимым считается применение активного и/либо агрессивного лечения с применением современных БПВП и ГИБП в дебюте РА (в пределах «окна возможности»); д) необходимость в поддержании достигнутого эффекта (состояние низкой активности и/или клинической ремиссии) на протяжении всего заболевания (практически пожизненно); е) тесный союз врача–ревматолога и пациента, направленный на максимальное улучшение комплаентности последнего к лечению [13, 64, 73, 241, 273].

В период с 2012 по 2021 г. проведенные серии исследований как в РФ и других странах СНГ (в том числе в РТ) [64, 114, 138, 165, 175, 184], так и в странах дальнего зарубежья [241, 257, 266, 283, 315, 324], результаты которых однозначно свидетельствуют о высокой эффективности стратегии Т2Т у пациентов с РА, особенно в ранних этапах заболевания. В этом плане весьма ценными являются данные, которые были получены в работах исследователей из РФ и других странах СНГ. Полученные в этих исследованиях предварительные результаты показывают, что ранняя активная/агрессивная терапия в рамках стратегии Т2Т позволяет у более 80% пациентов с ранним РА достичь конечной цели терапии – состояния НАЗ/ремиссии [38, 65, 114, 165, 180, 192].

В целом стратегия Т2Т практически во многих странах мира считается новой и весьма эффективной фармакотерапевтической стратегией РА, о чем свидетельствует тот факт, что в настоящее время стратегия Т2Т активно инкорпорируется в национальные рекомендации многих стран, включая РФ и других стран СНГ по лечению РА [114, 131, 216, 218, 283].

Более того, успешный опыт применения новой стратегии в таргетном лечении РА, послужило основанием для того, что основные принципы и

рекомендации новой стратегии T2T стали активно экстраполированы на пациентах страдающих серонегативными спондилоартритами, прежде всего идиопатическим анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) и псориатическим артритом (ПсА) [28, 39, 46, 126, 141, 162].

Однако, несмотря на успешное применение стратегии T2T в таргетной терапии РА, в последние годы были выделены определенные факторы, наличие которых серьезным образом лимитирует широкую имплементацию новой стратегии в реальную клиническую практику: а) недостаточная информированность большинства практикующих ревматологов, а также пациентов о принципах и важности новой стратегии в лечении РА; б) большая стоимость как ГИБП, так и отдельных препаратов из группы синтетических БПВП; в) существующие сложности в ранней диагностике РА, верификация состояния клинической ремиссии и идентификация ее подтипов; г) низкая комплаентность пациентов к лечению [13, 65, 246, 273, 300, 315].

### **1.5. Роль и место метотрексата в различных лекарственных формах и этанерцепта в таргетной терапии ревматоидного артрита, основанной на принципах стратегии «Treat to Target»**

Внедрение в арсенал практикующих ревматологов новых, высокоэффективных препаратов, известных как ГИБП, которые способны выборочно подавлять отдельные ключевые элементы иммунопатогенеза РА и ингибиторов Янус-киназ, рассматривается большинством исследователей как значительное достижение и, возможно, революционный шаг в стратегии лечения этого заболевания. [9, 28, 45, 80, 86, 128]. Однако, несмотря на это дальнейшее совершенствование терапевтической стратегии РА в рамках концепции T2T с широким использованием, не только ГИБП, но и традиционных БПВП, прежде всего МТ, по-прежнему остается объектом активного изучения.

До формулировки и внедрения основных принципов стратегии "Лечение до достижения цели" (T2T) в реальную клиническую практику, синтетические

базовые противовоспалительные препараты, такие как метотрексат и лефлуномид, в рекомендациях ведущих ревматологических ассоциаций мира, таких как ACR, EULAR и APP по лечению РА, считались основными лекарственными средствами [28, 57, 68, 85, 157, 167].

Метотрексат, который относится к группе антиметаболитов, был разработан в конце сороковых годов прошлого столетия и первые официальные сообщения, которые свидетельствуют об эффективности МТ в терапии РА и псориатического артрита (ПсА) появились в далеком 1951 г. [85]. Однако, несмотря на это только начало 80-х годов XX века ознаменовалось эпохой активного внедрения МТ в качестве первого, зарегистрированного БПВП в лечении активных и тяжелых форм РА [5,16,28,131,157].

Полученные в последующем в серии многочисленных исследований результаты, позволили современным авторам разработать и представить ряд общих выводов и заключение о роли и место МТ в фармакотерапевтической стратегии РА, в том числе основанном в принципах стратегии T2T: а) высокая эффективность, удовлетворительный профиль безопасности и, что не менее важно – доступность в экономическом аспекте, постепенно сделали МТ препаратом выбора или «золотым стандартом» в терапии РА; б) индукция апоптоза большинства иммунокомпетентных клеток, подавление синтеза ряда провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО α и ИЛ-6) и минимизация активности металлопротеиназ, лежат в основе противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов МТ; в) применение МТ, особенно в инъекционных лекарственных формах, в отличие от других синтетических БПВП, наряду с вышеизложенными эффектами, также демонстрирует специфические кардио- и вазопротективные действия, что еще больше укрепляет позиции МТ в качестве «золотого стандарта» в лечения РА [23, 57, 71, 85, 187, 292].

Обобщая предварительные результаты, которые были получены в процессе применения МТ и ГИБП с учетом принципов стратегии T2T в лечении РА, авторам удалось идентифицировать и представить ряд дополнительных

положительных характеристик в отношении МТ. В этом аспекте ключевыми дополнительными характеристиками, которые признаются наиболее важными, включают в себя: а) практическая возможность настройки индивидуальных доз препарата с быстрым наращиванием до требуемого уровня (20-25 мг в неделю) в пределах "временного окна", а также выбор способа применения - перорально или инъекционно; б) препарат рассматривается как основной элемент в лечении ревматоидного артрита (как монотерапия или в комбинации с другими базовыми противовоспалительными препаратами), и это особенно важно при использовании его с генно-инженерными биологическими препаратами и глюкокортикостероидами в качестве «бридж-терапии») [28, 57, 68, 72, 85, 171].

С учетом всего вышеизложенного возникает естественный вопрос – «Как можно оценить место и роль МТ в имплементации принципов стратегии Т2Т в клинической практике?». В этом плане многие исследователи считают, что применение оптимизированных схем назначения МТ, особенно инъекционных лекарственных форм препарата, является практически безальтернативным компонентом в стратегии Т2Т [57, 72, 85, 114, 131].

По современным представлениям активная имплементация основных принципов стратегии Т2Т в реальную клиническую практику во многом связано с одним из наиболее ярких достижений, не только фармакотерапии РА, но и ревматологии в целом в XXI веке – появление в арсенале практикующих ревматологов инновационной группы лекарственных препаратов, так называемых ГИБП [8, 28, 131, 212, 218, 288, 289]. Действительно, полученные в последующем результаты, однозначно свидетельствуют о том, что широкое применение ГИБП, которые способны селективно ингибировать ключевые механизмы иммунопатогенеза РА, является по сути дела, не только большим прогрессом, но и революционным скачком в современной фармакотерапевтической концепции РА [28, 47, 57, 76, 86, 109].

На сегодняшний день к ГИБП относятся: а) ингибиторы фактора некроза опухоли-а (ФНО-а), такие ЭТЦ, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол; б) ингибитор рецепторов интерлейкина-6– тоцилизумаб; в)

препарат, направленный против В-клеток – ритуксимаб; г) средство, блокирующее стимуляцию Т-лимфоцитов – абатацепт [28, 57, 131].

Итоги многолетнего изучения сложных вопросов, связанных с иммунопатогенезом РА, однозначно свидетельствуют о том, что фундаментальное значение в патогенезе заболевания имеет ФНО-а – плейотропный цитокин, демонстрирующий ярко выраженную провоспалительную и иммуномодулирующую эффективность [79, 129, 148, 242, 254]. Поэтому считается, что среди многочисленных ныне известных препаратов из группы ГИБП, получивших широкое применение в лечении РА, ингибиторы ФНО-а имеют особый статус [17, 28, 57, 131, 212].

Первый препарат из группы ингибиторов ФНО-а, который был зарегистрирован в РФ (в 2020 г.) являлся ЭТЦ – Иранского производства. По данным экспертов АСР, среди ГИБП, которые нашли широкое применение в терапии активных и «резистентных» формах РА, ЭТЦ был первым препаратом, который был зарегистрирован в США в 1998 г. для фармакотерапии РА [28].

Установлено, что ЭТЦ ингибирует биологические эффекты ФНО-а, в итоге препарат напрямую или опосредовано, своеобразно модулирует биологические эффекты ФНО-а [28, 57, 196, 214, 216, 249]. По данным современных исследователей у пациентов с высокоактивными и тяжелыми формами РА на фоне эффективного применения ЭТЦ наблюдается устойчивая тенденция к снижению числа клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины (ФНО-а, ИЛ-6, матриксные металлопротеиназы), на фоне сохранности числа клеток, синтезирующих противовоспалительных цитокинов, которые играют ключевую роль в патогенезе РА [186, 215, 249].

В целом, данные, которые были получены в серии многочисленных клинических исследований, свидетельствуют о том, что ЭТЦ в активной терапии РА, особенно в сочетании с МТ демонстрирует высокую эффективность и приемлемый спектр безопасности [186, 216, 249, 289]. Однако, несмотря на высокую безопасность этанерцепта в терапии активных форм РА, открытыми остаются решение ряд вопросов, касающихся современных

подходов к применению препарата в таргетной терапии РА, особенно в сочетании с МТ в рамках стратегии Т2Т [159, 161, 195, 197, 198].

Таким образом, анализ и оценка данных, представленных в литературе последних лет, свидетельствуют о том, что в проблеме применения МТ и ГИБП (в том числе ЭТЦ) в активной/или агрессивной терапии РА как в виде моно-, так и в комбинированной терапии, основанной на принципах современной фармакотерапевтической концепции заболевания – стратегии Т2Т существует ряд вопросов, которые по-прежнему остаются дискуссионными и требуют дальнейшего исследования.

## **Глава 2. Материал и методы исследования**

### **2.1. Общая клиническая характеристика обследованных больных**

Основу клинического материала в данном исследовании составили 105 больных с активным РА, у которых согласно дизайну работы, проводились комплексные исследования и оценка результатов проводимого контролируемого лечения, в основе которого лежат принципы стратегии T2T. Анализ и оценка изучаемых параметров у обследованных пациентов с ранним активным и развернутым РА проводились в процессе 12 месячного проспективного наблюдения.

Целенаправленное и комплексное обследование пациентов первоначально выполнялось в условиях стационара на момент включения больного в данное исследование, а затем через каждые 3 месяца в зависимости от результатов применяемого лечения как стационарно, так и амбулаторно в соответствии с программой диспансерного наблюдения, которая была разработана на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». На каждом этапе наблюдения за пациентами с РА, в соответствии с протоколом настоящего исследования, проводилась оценка и регистрация (в специально разработанных индивидуальных картах) всего спектра параметров, отражающих активность и тяжесть РА, и эффективность противовоспалительной терапии. При этом нами были использованы как общепринятые клиничко-лабораторные параметры, так и международные критерии, и индексы, которые нашли широкое практическое применение в оценке активности и тяжести РА (индексы DAS28 и ПВА, тяжесть заболевания), а также при изучении результатов применяемого лечения и определении состояния клинической ремиссии (критерии ACR/TULAR, 2011 г.). У пациентов с развернутым РА с целью оценки эффективности проводимой терапии дополнительно были изучены и оценены КЖ и функциональное состояние пациентов и уровень тревожности (исходно и спустя 1 год наблюдения).

Все наблюдаемые больные в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования РА были распределены на две группы: а) пациенты с ранним (n=28, длительность заболевания <12 месяцев) достоверным РА (согласно критериям ACR/EULAR 2010 г.) [282], у которых данный диагноз впервые был установлен в момент включения их в настоящее исследование – в условиях ревматологического отделения ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино») в период с 2019 по 2022 гг.; б) пациенты с развернутым (n=77, длительность заболевания > 12 месяцев) достоверным РА (согласно критериям ACR, 1987 г.) [225].

С целью обоснованного включения пациентов в исследование нами были отдельно идентифицированы критерии включения как для пациентов с ранним, так и с развернутым РА.

**Критериями включения в исследование для пациентов с ранним РА:**

А. Достоверный диагноз согласно критериям, ACR/EULAR 2010 г. [282];

Б. Длительность заболевания (или «ревматоидного анамнеза» с момента дебюта суставного синдрома) <12 месяцев;

В. Присутствие факторов или, так называемые индикаторы неблагоприятного прогноза (умеренно/высокая активность воспалительного процесса - DAS28>3,2 и ПВА>60, серопозитивность (РФ/АЦЦП – позитивность, наличие висцеральных проявлений РА в дебюте заболевания);

Г. Добровольное согласие больного на участие в настоящем исследовании.

**Критериями включения в исследование для пациентов с развернутым РА:**

А. Достоверный диагноз по критериям ACR, 1987 г. [225];

Б. Длительность заболевания > 12 месяцев;

В. Присутствие факторов или, так называемые индикаторы неблагоприятного прогноза (умеренно/высокая активность воспалительного

процесса - DAS28 > 3,2 и ПВА > 60, серопозитивность (РФ/АЦЦП – позитивность, наличие висцеральных проявлений заболевания).

Г. Отсутствие в анамнезе приема МТ (в различных лекарственных формах) и ГИБП (включая ЭТЦ);

Д. Добровольное согласие больного на участие в настоящем исследовании.

**Основными критериями, которые служили в качестве основных аргументов для исключения пациентов из настоящего исследования, являлись:**

А. Минимальная степень активности РА (DAS28 < 3,2 и ПВА < 20);

Б. Прием БПВП, включая МТ, ГИБП, включая этанерцепта и ГК в больших кумулятивных дозах за 6 мес до начала настоящего исследования;

В. Присутствие тяжелых и декомпенсированных патологий жизненно важных органов (центральная нервная система, КВС, органы дыхания, печень и почек).

Г. Письменный отказ пациента продолжить лечение и наблюдение в рамках настоящего исследования.

В процессе обследования и дальнейшего наблюдения отобранных больных (в рамках данной работы) на каждого отдельно взятого пациента с РА была заполнена индивидуальная клиническая карта («Клиническая карта пациента с РА»), которая включала в себя: отдельные демографические и анамнестические данные ведущих клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих активность и тяжесть заболевания.

Подробная характеристика пациентов с активным ранним (n=28) и развернутым РА в соответствии с новой классификацией заболевания [131] и с учетом клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных параметров, характеризующих анамнестические данные, активность и тяжесть заболевания, представлена в таблице 2.1.

Данные, представленные в таблице 2.1, свидетельствуют о том, что наиболее отличительными клинико-иммунологическими и инструментальными

особенностями у наблюдаемых пациентов, являлись: а) преобладание больных женского пола (78,6% в группе пациентов с ранним РА и 72,7% в группе пациентов с развернутым РА) среднего возраста (медианное значение возраста в группе больных с ранним РА составляло 44,6 лет, а в группе больных с развернутым РА этот показатель составлял 53,8 лет); б) медианное значение длительности течения патологии в группе больных с ранним РА составляло 5,4 месяцев, а в группе больных с развернутым РА оно составляло 35,8 месяцев; в) большинство обследованных больных с ранним и развернутым РА имели высокую активность - DAS28 > 3,3 (53,8 и 57,1% соответственно) и были серопозитивными по IgM РФ (71,4% и 76,1% - соответственно) и АЦЦП (85,7% и 87,7% - соответственно);

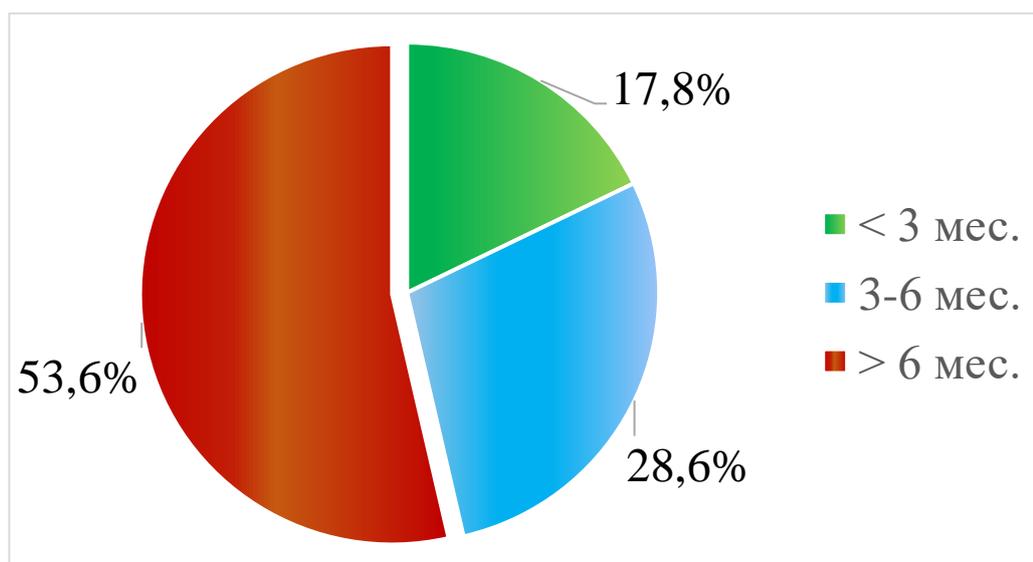
**Таблица 2.1.- Общая исходная клиническая характеристика пациентов с активным ранним (n=28) и развернутым (n=77) РА, (Ме 25q;75q)**

Показатель	Ранний РА (n=28)	Развернутый РА (n=77)
Пол, м/ж, n (%)	6 (21,4)/22 (78,6)	21 (27,3)/56 (72,7)
Возраст, годы	44,6,2[24;62]	53,8[29;66]
Длительность заболевания <12 мес, n (%)	28 (100)	0
Длительность заболевания >12 мес, n (%)	0	77 (100)
Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), (%)	78,6/21,4/0/0	5,2/24,7/65,8/3,9
ФК (I, II, III, IV), %	57,2/42,8/0/0	5,2/25,9/63,2/5,2
Интенсивность боли по ВАШ, мм	55[35;85]	75[40;95]
DAS28, баллы	4,8 (3,6;5,9)	5,4 (4,1;6,6)
ПВА	165[70;180]	175[85;200]
SDAI	48,6 [25,8;55,2]	56,5[30,4;65,6]
HAQ	1,1[0,6;1,4]	1,8[0,9;2,2]
Регулярный прием НПВП, n (%)	19 (67,8)	66 (85,2)
Индекс тяжести, баллы	7,8[5,2;9,2]	10,4[8,6;12]
IgM+, n (%)	20(71,4)	59(76,1)
АЦЦП+, n (%)	24(85,7)	68(87,7)
Степень активности (II, III), n %	13(46,4)/15(53,6)	33(42,9)/44(57,1)
Системные проявления, n %	7(24,9)	41(52,8)
Коморбидные заболевания, n (%)	9(32,1)	44(56,8)

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

г) если у пациентов с ранним РА преобладающими были I и II рентгенологические стадии заболевания (78,6 и 21,4% соответственно) и I ФК (57,2%), то у пациентов с развернутым РА наблюдалась противоположная картина – преобладающими были больные с III рентгенологической стадией заболевания (65,8%) и II - III ФК (25,2 и 63,2% соответственно); д) висцеральные проявления заболевания были диагностированы соответственно у 32,1% и 56,8% больных с ранним и развернутым РА; е) наиболее высокие показатели маркеров острой фазы воспалительного процесса (СОЭ, СРБ), провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) ИТ и НАQ наблюдались у пациентов с развернутым РА.

У пациентов с ранним РА (n=28) с учетом чрезвычайной важности верификации диагноза в самых ранних стадиях заболевания были проанализированы и в процентном соотношении оценены диапазон продолжительности «ревматоидного анамнеза» (рисунок 2.1). При этом под продолжительностью «ревматоидного анамнеза» понимался период времени, прошедший от появления наиболее типичных симптомов (прежде всего в рамках суставного синдрома) до подтверждения диагноза раннего РА.

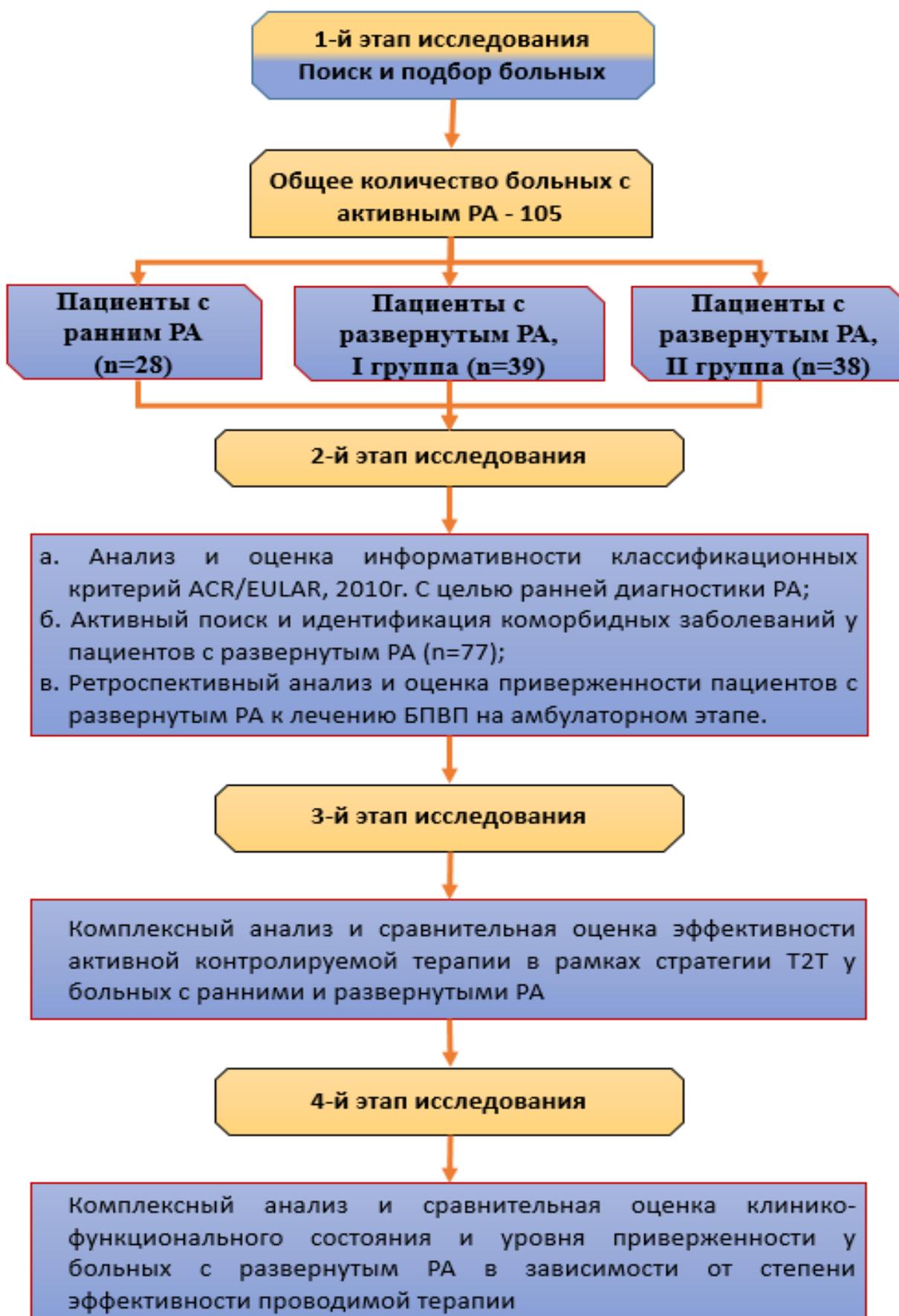


**Рисунок 2.1.-. Процентное распределение больных с ранним РА с учетом длительности «ревматоидного анамнеза» на момент окончательной верификации диагноза**

Данные, представленные в рисунке 2.1.- свидетельствуют о том, что в момент окончательной верификации диагноза ранний РА: а) у 17,8% больных продолжительность «ревматоидного анамнеза» составляло менее трех месяцев; б) у 28,6% - от трех до шести месяцев; в) у 53,6% - от шести до 12 месяцев. Было установлено, что медиана продолжительности «ревматоидного анамнеза» у больных с ранним РА составляла 5,4 месяцев, что соответствует литературным данным [51].

С учетом, с одной стороны, чрезвычайной гетерогенности как иммунопатологических нарушений, так и клинического сценария РА, с другой стороны, многокомпонентного характера активного контролируемого противовоспалительного лечения патологии, в основе которого лежат принципы стратегии T2T, нами был составлен трехэтапный дизайн настоящего исследования (рисунок 2.2).

Согласно целям и задачам данной работы, на каждом этапе были осуществлены соответствующие мероприятия: а) на I этапе был проведен активный поиск пациентов, которые затем с учетом критериев включения были объединены в две группы – группа больных с установленным (согласно критериям ACR/EULAR, 2010) ранним РА (n=28) и группа больных с установленным (согласно критериям ACR, 1987 г.) развернутым РА (n=77); б) на II этапе решались следующие задачи: анализ и оценка эффективности применения диагностических критериев ACR/EULAR (2010 г.) в практической терапии, комплексный анализ и оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных, отражающих выраженность течения РА, а также спектр и распространенность коморбидных и/или РА, а также спектр и распространенность коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний, комплексная оценка эффективности контролируемой противовоспалительной терапии (в соответствии со стратегией T2T); в) на окончательном III этапе исследования оценивали качество жизни и ТДР у больных с активным развернутым РА, а также их функциональное состояние исходно и в динамике проведения активного контролируемого противовоспалительного лечения.



**Рисунок 2.2.- Дизайн исследования**

В гетерогенном клиническом сценарии развернутого РА, особенно при высокоактивных формах заболевания, наряду с тяжелым эрозивным и постоянно прогрессирующим суставным синдромом с высокой частотой и в широком спектре встречаются: а) экстраартикулярные или системные проявления заболевания [32,74,124,131]; б) коморбидные и/или мультиморбидные заболевания, особенно КВП, МС и ТДР [3,22,58,134,149,259]. Согласно данным современной литературы, висцеральные проявления ревматоидного артрита, особенно при наличии неблагоприятных критериев в плане прогноза (то есть при наличии «Мальмакритериев»), наряду с наличием коморбидных патологий, с одной стороны, отрицательно влияют на течение и тяжесть РА и требуют оптимизации тактики лечения патологии в целом, а с другой, - они однозначно считаются факторами риска преждевременной летальности больных РА, прежде всего от коронарогенных ССО [118,187,284,303].

С учетом важности и прогностической роли висцеральных проявлений РА и коморбидных заболеваний в оценке тяжести заболевания и необходимости в пересмотре и оптимизации терапевтических мероприятий, нами с целью их диагностики и идентификации в спектральном плане, на фоне активной терапии применялись современные и высокоинформативные клиничко-лабораторные и инструментальные методы обследования состояния внутренних органов.

В процессе активного поиска и диагностики висцеральных проявлений ревматоидного артрита и коморбидных патологий мы уделяли внимание наличию: а) поли- и периферической нейропатии, анемии (с показателями гемоглобина ниже 100 г/л), высокой температуры, снижению массы тела (свыше 5 кг за последние полгода), лимфаденопатии, признаков серозита и РУ, а также наличию признаков синдромов Рейно, Шегрена, патологии Стилла и кожных проявлений ревматоидного васкулита; б) спектр и распространенность КВП, прежде всего коронарогенного генеза и ТДР [134,150,260,240,265].

У больных РА с системными проявлениями нами были выявлены ряд отличительных особенностей, которые в совокупности отражают суть понятия «ревматоидной болезни» [74,133,136,293]. Среди которых наиболее характерными являлись: высокая активность иммуновоспалительного процесса, позитивность заболевания по РФ и АЦЦП и быстрый темп прогрессирования эрозивно-деструктивного суставного синдрома. У всех обследованных нами больных, объединенных в одну общую группу (n=105), присутствие висцеральных проявлений РА к началу наблюдения были верифицированы у 46,6% больных, что в целом согласуется с данными других исследователей [28,131,296].

С учетом тесной ассоциативной взаимосвязи между спектром и частотой распространенности висцеральных проявлений РА с активностью заболевания, мы считали необходимым, представить частоту встречаемости указанных признаков РА в зависимости от выраженности течения иммуновоспалительного процесса (таблица 2.2.-).

Полученные нами результаты (таблица 2.2.-) в целом согласуются с данными, представленными в литературе последних лет [13,106,296,303], и свидетельствуют о том, что активность РА вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование большинства висцеральных проявлений заболевания. Подтверждением этому является выявленное нами присутствие тесной ассоциативной взаимосвязи между активностью РА, не только с частотой встречаемости, но и со степенью выраженности клинико-лабораторных и инструментальных, висцеральных проявлений заболевания. Так как, именно у пациентов с третьей степенью активности ревматоидного артрита висцеральные проявления патологии имели не только высокую частоту встречаемости (у 56,1% пациентов), но одновременно они носили многочисленный и стойкий характер на фоне активно проводимого противовоспалительного лечения.

**Таблица 2.2. - Процент встречаемости системных проявлений РА у пациентов с ранним и развернутым формами заболевания (n =105) в зависимости от выраженности течения патологии**

Степень активности	Форма патологии		Общее кол-во пациентов	
	С поражением суставов	С висцеральными проявлениями	абс.	%
II	30	16	46	43,9
III	27	32	59	56,1
Всего	57	48	105	100

У подавляющего большинства (74,9%) пациентов с ранним РА был диагностирован вариант заболевания без системных проявлений. Однако, несмотря на непродолжительность «ревматоидного анамнеза» - <12 мес, у определенной части пациентов с ранним РА (24,9%) был идентифицирован ряд симптомов системного характера: субфебрильная лихорадка, полиамиотрофия и симптомы аутоиммунной анемии.

В группу контроля были включены 40 здоровых доноров, соответствовавших по половозрастным характеристикам группе пациентов с РА.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клиническое исследование**

Все исследуемые больные проходили обследование и наблюдались в соответствии с современными стандартами ведения больных РА и клиническими рекомендациями, которые были разработаны с учетом основных принципов и рекомендаций новой фармакотерапевтической стратегии заболевания – стратегии T2T [81,84,297]. На всех этапах выполнения настоящей работы все больные с РА находились под тщательным наблюдением автора данной диссертационной работы.

В процессе всестороннего обследования пациентов с активным РА при первой госпитализации в стационаре (ревматологическое отделение ГМЦ №2

им. академика К.Т. Таджиева, г. Душанбе) и далее в динамике (через 3, 6 и 12 мес) нами были применены: сбор анамнестических данных, объективное исследование, анализ и оценка параметров, отражающих интенсивность суставного синдрома, активность болезни и функциональной сферы пациентов, рентгенография суставов кистей и дистальных отделов стоп, проведение общепринятых лабораторных показателей и по показаниям ряд инструментальных методов диагностики.

Клиническое (физикальное) исследование включало в себя: расспрос пациента и сбор анамнестических данных, общий и местный осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация внутренних органов.

С целью клинической оценки степени интенсивности суставного синдрома применялись стандартные методы подсчета количества болезненных и пораженных воспалительным процессом суставов (ЧБС, ЧВС), определение длительности скованности по утрам (УС) в минутах и степень выраженности болевого синдрома, определяемой с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) – в миллиметрах.

Другим немаловажным клиническим объектом анализа и оценки у пациентов с развернутым РА (n=77) являлись данные анамнеза и медицинской документации о характере и интенсивности проводимого симптоматического и «базисного» лечения до момента включения больного в данное исследование. Для решение данного вопроса были всесторонне изучены и оценены: а) данные анамнеза; б) данные, которые были получены из амбулаторных и стационарных карт больных; в) спектр продолжительности приема и дозы лекарственных препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК) и синтетических БПВП (за исключением МТ). Полученные при этом результаты представлены в таблице 2.3.

Анализ и оценка анамнестических данных и результатов, которые были получены из представленных амбулаторных и стационарных карт обследованных больных с развернутым активным РА и представленных в

таблице 2.3.- свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов (69,0%) на амбулаторном этапе в основном принимали НПВП (практически постоянно) и отчасти в сочетании с ГК, как перорально (11,7%), так и интраартикулярно. При этом лишь небольшое число больных до момента их включения в настоящую работу (31,0%) периодически принимали БПВП – сульфасалазин, лефлуномид, делагил и плаквенил, что практически не соответствует современным подходам к терапии РА [81,131,254].

**Таблица 2.3. - Спектр, дозировка, продолжительность и частота приема симптоматических препаратов и БПВП пациентам с развернутым РА (n=77) на амбулаторном этапе (до первой госпитализации)**

Препарат		Число больных (%)	Диапазон суточных доз (мг)	Наиболее длительно применявшаяся доза (мг)
ГК (преднизолон) – курсовым приемом		6,5	2,5 - 10	7,5
ГК (преднизолон) – с постоянным приемом		5,2	5 - 10	5
БПВП	Сульфасалазин	9,1	1500-2000	1000
	Багеда (лефлуномид)	11,6	20-60	20
	Делагил	2,6	200-400	200
	Плаквенил	7,7	200 - 400	200
НПВП	Диклофенак	9,1	50 - 150	100
	Нимесулид (Найз)	39,9	100 - 200	100
	Мелоксикам	33,5	200 - 600	400
	Целебрекс	6,5	60-120	60
	Индометацин	3,8	25-100	50
	Кетонал Дуо	6,5	100-150	150

У всех обследованных больных обеих групп на момент включения в данное исследование были проанализированы и оценены исходная характеристика клинических и лабораторных данных, характеризующих активность патологии, а также степень функционального состояния пациентов (таблица 2.4).

**Таблица 2.4. - Исходные показатели, отражающие активность патологического процесса у больных с ранним и развернутым РА и функциональное состояние пациентов**

<b>Показатель</b>	<b>Ранний РА (n=28)</b>	<b>Развернутый РА (n=77)</b>	<b>P</b>
Утренняя скованность. Мин	120[90;180]	120[90;180]	>0,05
ЧБС	18[14;20]	23[16;28]	<0,05
ЧПС	10[6;14]	16[10;20]	<0,05
СОЭ (мм/ч)	42,8[34,0;50,6]	44,7[34,4;54,6]	>0,05
DAS28 (баллы)	4,8[3,6;5,9]	5,4[4,1;6,6]	<0,05
ПВА (баллы)	165[70;180]	175[85;200]	<0,05
HAQ	1,1[0,6;1,4]	1,8[0,9;2,2]	<0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами больных (по U-критерию Манна-Уитни)

Данные, представленные в таблице 2.4.- демонстрируют следующее: а) подавляющее большинство больных в обеих наблюдаемых группах страдали высокоактивными формами заболевания, о чем свидетельствует степень патологических отклонений изучаемых показателей активности воспалительного процесса (УС > одного часа, полиартикулярный характер суставного синдрома и значительное повышение СОЭ и концентрации СРБ); б) если пациенты с ранним РА преимущественно имели ФК I- II, то у многих больных из группы с развернутым РА были идентифицированы ФК II - III.

### **2.2.2. Анализ и оценка активности ревматоидного артрита и характер рентгенологических изменений**

Основными инструментами, которые были применены с целью определения и оценки выраженности иммуновоспалительного процесса, а также с целью мониторинга результатов применяемого лечения и определения уровня клинической ремиссии у больных с ревматоидным артритом, являлись: индексы DAS28, SDAI и ПВА [28,131,226]. Все перечисленные индексы нашли широкое практическое применение и считаются общепризнанными международными инструментами для определения и изучения активности РА.

Основными компонентами при определении индекса DAS28 являются: ЧБС 28, ЧВС 28, СОЭ (или СРБ), а также показатели интенсивности болей, оцениваемые по шкале ВАШ (в мм). Для определения данного индекса используется следующая формула:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times (\text{ЧБС}) - 0,28 \times (\text{ЧПС}) + 0,7 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ВАШ} [131,226].$$

Спустя определенное время после активной имплементации индекса DAS28 в практическую деятельность, первоначально эксперты EULAR, а затем специалисты ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (Российской Федерации) сообщали о наличии определенных технических сложностей в вычислении индекса DAS28. В результате эксперты EULAR на базе индекса DAS28 под руководством профессора J.S. Smolen усовершенствовали путем упрощения индекса активности патологии - SDAI (клинический индекс активности патологии), а Российские специалисты разработали (так же на базе индекса DAS28) и представили аналогичный индекс – ПВА (показатель воспалительной активности) [53,131].

Индекс ПВА в настоящее время считается более простым и упрощенным инструментом с целью реалистической оценки активности РА и, согласно предложенной разработчиками данного индекса инструкции, определяется по следующей формуле:

$$\text{ПВА} = 10 \times \text{ЧВС} + \text{ООЗБ} - \text{ВАШ (в мм)} + \text{СОЭ} [53,131].$$

Индекс SDAI – согласно рекомендации разработчиков, в данном индексе все исходные базовые параметры – ЧБС, ЧВС, ОСЗБ и СРБ суммируются без предварительной обработки [131,226].

Во всех предложенных индексах (DAS28, ПВА, SDAI) определен диапазон значений для каждого отдельно взятого индекса, которые позволяют классифицировать активность РА и состояние клинической ремиссии (таблица 2.5).

Всем обследованным больным обеих групп исходно (при включении в исследование) и спустя 12 мес проводилась рентгенография суставов кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции в рентгеновском отделении ГМЦ

№2 им. академика К.Т. Таджиева, г. Душанбе. В процессе анализа и оценки рентгенологического исследования суставов были учтены: а) поиск наличия и/или отсутствия эрозивных изменений в суставных поверхностях; б) рентгенологические стадии заболевания по Штейнброкеру (I - IV); в) степень структурного повреждения и характер рентгенологического прогрессирования заболевания (согласно методу Шарпа).

**Таблица 2.5. - Определение степени активности РА и состояния клинической ремиссии с помощью индексов DAS28, ПВА и SDAI**

<b>Активность РА</b>	<b>DAS28</b>	<b>ПВА</b>	<b>SDAI</b>
Ремиссия	<2,6	<10	<2,8
Низкая	>2,6<3,2	<60	<20
Умеренная	>3,2<5,1	>60<140	>20<40
Высокая	>5,1	>140	>40

С целью идентификации отдельных рентгенологических стадий РА – I-IV применялся модифицированный метод Штейнброкера. Согласно данной методике определение отдельных рентгенологических стадий РА базируется на следующих принципах: а) I стадия – наличие околосуставного остеопороза; II стадия – одновременное присутствие остеопороза и сужение суставной щели (при этом не исключается наличие единичных костных эрозий); в) III стадия – присоединение к предыдущим признакам множественных эрозий и подвывихов в суставах; г) IV стадия - присоединение к предыдущим признакам костного анкилоза [131]. При этом выявление новых эрозий в динамике на рентгенограммах мелких суставов кисти и дистальных отделов стоп нами был оценен как признак прогрессирования деструктивного суставного синдрома.

### **2.2.3. Лабораторные методы исследования и оценка эффективности проводимой терапии**

В лабораторном исследовании пациентов (исходно и далее в динамике – через 3, 6 и 12 мес) были включены скрининговые общепринятые анализы

крови и мочи, а также серии биохимических анализов крови: определение уровня общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевой кислоты, холестерина, билирубина, триглицеридов, аланиновой и аспарагиновой трансаминаза, фибриногена, серомукода, глюкозы.

Все вышеперечисленные лабораторные исследования проводились унифицированными методами в биохимической лаборатории ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева, г. Душанбе (заведующий – к.б.н. Амонов Б.П.).

Анализ и оценка иммунологического статуса у обследованных пациентов с РА обеих групп включали в себя определение содержания следующих иммунологических параметров крови: а) СРБ – в мг/л (с использованием способа латекс-агглютинации в соответствии с рекомендациями, приводимыми изготовителем - ООО «Ольвекс Диагностикум», РФ); б) концентрации отдельных классов иммуноглобулинов (параметры гуморального иммунитета) - IgA, IgM, IgG – в мг/% (с использованием способа радиальной иммунодиффузии по Манчини); в) ряд отдельно избранных показателей состояния клеточного иммунитета (CD4+, CD8+ в %, с использованием способа центрифугирования в градиенте плотности 1,077, фирма изготовитель «Sigma», США); г) отдельные провоспалительные цитокины – ФНО-а и ИЛ-6 определяли с помощью метода твердофазного ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Российская Федерация, г. Новосибирск), согласно рекомендациям изложенным в прилагаемых инструкциях фирмы изготовителя; д) ревматоидного фактора (IgM РФ) и АЦЦП (иммуноферментным методом) – с целью определения принадлежности РА к сероположительному или серонегативному вариантам [131].

Иммунологические исследования у обследованных пациентов с РА проводились в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и отчасти в лаборатории «Асри XXI».

Всем пациентам, которым был назначен этанерцепт до начала терапии проводилась проба Манту и только пациенты с отрицательными результатами начинали прием препарата.

Для динамического контроля (в течение 12 месяцев) результатов проводимого активного противовоспалительного лечения и определения уровня клинической ремиссии у всех наблюдаемых больных применялись современные широко используемые критерии: положительная динамика индексов DAS28-СОЭ, ПВА и SDAI; б) критерии ACR 20/50/70% [28,131,226]; в) состояние клинической ремиссии верифицировали с помощью критериев ACR/ EULAR, 2011 г. [219,300].

#### **2.2.4. Изучение функционального статуса с комплексной оценкой тяжести больных, качества жизни и уровня тревожности**

С целью анализа и оценки функционального состояния, КЖ и поиска психологических нарушений у обследованных больных применялся ряд общепринятых в практической ревматологии опросников и индексов специфического характера.

Для определения характера и выраженности функциональных расстройств у наблюдаемых пациентов использовалась Станфордская шкала оценки здоровья (Stanford Health Assessment Questionnaire - HAQ), в русскоязычной версии именуемый как индекс функциональной недостаточности (индекс HAQ) [6,232]. Индекс HAQ разработан сотрудниками Многоцелевого артрологического центра при Станфордском университете на базе функционального теста Lee и впервые был предложен в 1980 г. J.F. Fries в соавт. [6,232]. Индекс HAQ фактически является первым международным инструментом, который специально разрабатывался для самооценки пациентов с РА своих функциональных нарушений и ограничений физической активности. Сокращенная версия HAQ индекса была переведена и адаптирована на русский язык. Этот индекс включает 30 вопросов, сгруппированных в 8 отдельных шкалах, каждая из которых включает 2-3 вопроса. Они отражают физическую активность человека в повседневной жизни. Согласно методике, используемой в ревматологии для расчета HAQ

индекса, вычисляется среднее общее значение оценок испытуемого по восьми основным шкалам, которое может варьировать от 0 до 3 баллов [6].

Все наблюдаемые больные заполняли анкету HAQ в соответствии с протоколом настоящего исследования при первой госпитализации, далее в динамике каждые 3 месяца (через 3, 6 и 12 месяцев). При этом значение индекса HAQ от 0 до 1,0 отражает наличие минимальных функциональных нарушений, от 1,1 до 2,0 – умеренных и от 2,1 до 3,0 – выраженных [6].

С целью оценки КЖ у наблюдаемых нами пациентов использовался опросник RAQoL ("Качество жизни, связанное с ревматоидным артритом"), который в 1997 году был разработан Z.De Long с коллегами специально для оценки качества жизни у лиц, страдающих РА [313]. В данном опроснике RAQoL содержится 30 вопросов, отражающих активность повседневной жизни респондента. Этот опросник является несложным, анкетированный только дает ответы в виде «да» или «нет». Производится подсчет только ответов «да» с их суммированием (максимально суммарная балльная оценка составляет 30).

Одним из наиболее значимых компонентов психологических расстройств, обусловленных патологией, является уровень тревожности у больных с развернутым РА. Для определения данного показателя использовалась русифицированная форма теста-опросника Тейлора в видоизменении В.Г. Норакидзе [53].

Этот опросник содержит 50 вопросов, на которые анкетированный дает только ответ «да» или «нет». В результате оценка ответов больного осуществляется в баллах. Интерпретация теста Тейлора в реальной клинической практике: а) количество баллов 40 – 50 – уровень тревожности очень высокий; б) количество баллов 25 – 40 – уровень тревожности высокий; в) количество баллов менее 25 – уровень тревожности низкий.

У пациентов с развернутым РА с целью комплексной оценки тяжести их состояния применялся индекс тяжести (ИТ) РА, который впервые был разработан и апробирован в клинической практике сотрудниками ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [53]. Составляющими компонентами ИТ РА

являются: характер рентгенологических изменений, ФК, наличие висцеральных проявлений заболевания и отдельные показатели активности РА (ЧВС, СОЭ, индекс Ричи, уровень гемоглобин), которых оценивают по полуколичественному методу (0 – 3 балла). Считается, что показатели ИТ больше 6 баллов свидетельствует о значительной тяжести состояния пациента с РА [53].

### **2.3. Статистическая обработка данных**

Статистический анализ полученных данных выполнялся в программе Statistica версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки нормальности распределения выборки использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели описывались в виде среднего значения и стандартной ошибки, а также виде медианного значения (Me) и первого и третьего квартилей [1Q-3Q]. При сравнении двух групп, распределение параметров которых отличался от нормального, по количественным показателям использовался U-критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях применялся H-критерий Крускала-Уоллиса. Для определения корреляционной связи между исследуемыми параметрами использовался метод Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. Сравнительный анализ и комплексная оценка результатов активной контролируемой терапии с использованием различных лекарственных форм метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ранним и развернутым ревматоидным артритом**

#### **3.1. Анализ и оценка эффективности современных рекомендаций в ранней диагностике ревматоидного артрита, спектра и распространенности висцеральных проявлений заболевания, и коморбидной патологии и приверженности пациентов с развернутым ревматоидным артритом к лечению препаратами базисного ряда**

Современная фармакотерапевтическая концепция РА – стратегия T2T за короткий промежуток времени (за период 2010 – 2016 гг.) получила одобрение мирового ревматологического сообщества. Согласно современным исследованиям в основе повсеместного признания основных принципов стратегии T2T, лежат следующие положения. С одной стороны, в стратегии T2T аккумулированы и нашли свое отражение научные достижения последних лет в решении проблем, связанных с РА, и богатый практический опыт ведения таких больных. С другой стороны, основные принципы новой стратегии широко инкорпорированы в национальных регистрах и рекомендациях ведущих стран мира по лечению РА [114,131,216,218,283].

В стратегии T2T ранняя агрессивная терапия (в пределах допустимых возможностей) с использованием традиционных БПВП (в первую очередь МТ в различных лекарственных формах) и ГИБП тесный союз ревматолога и пациента считаются ключевыми компонентами [13,64,73,241,273]. Предварительные результаты применения стратегии T2T на практике [106,165,191,257] указывают на то, что своевременная диагностика и раннее применение активной и/или агрессивной терапии в условиях тщательного контроля наряду с активным участием больного в терапевтическом процессе практически являются наиболее реальными терапевтическими способами остановить и/или замедлить постоянное прогрессирование РА [65,165,257,297].

Итоговые результаты, которые были получены в рамках «концепции раннего артрита», однозначно говорят о том, что ранняя стадия ревматоидного артрита считается тем критическим этапом, на котором своевременное применение активной и/или агрессивной противовоспалительной тактики лечения (в первую очередь с использованием принципов стратегии T2T) позволяет изменить клиническое течение патологии в благоприятную сторону – снизить и/или полностью остановить прогрессирующее её течение [112,263,271]. Анализируя предварительные результаты применения основных принципов стратегии T2T в терапии больных, не только эксперты EULAR, но и другие исследователи, отмечают главенствующую роль своевременной диагностики ревматоидного артрита [81,282,298].

В то же время значительная вариабельность первичных клинических проявлений и вариантов дебюта данной патологии, отсутствие по-настоящему патогномоничных клинических и лабораторных симптомов, а также неэффективность существующих диагностических критериев ACR (1987 г.) для своевременного выявления заболевания, являются факторами, наличие которых создают серьезные препятствия в своевременной верификации диагноза раннего РА [28,50,81].

По причине отсутствия единых классификационных критериев раннего РА в 2010 г. эксперты ACR и EULAR разработали и представили новые классификационные критерии раннего РА, которые быстро получили признание мирового ревматологического сообщества как критерии ACR/EULAR, 2010 г. [282], в которых разработчики с целью ранней диагностики РА идентифицировали и представили ряд основополагающих положений, требующих тщательного анализа и оценки: ЧВС, поиск серологических маркеров РА (РФ и АЦЦП), давность типичных клинических симптомов с момента их выявления и определение состояния «острофазовых» показателей воспаления, в том числе СОЭ и СРБ [28,50,282].

Предварительные результаты, которые были получены во время пробного применения на практике классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г.,

в том числе с участием ревматологов из РТ, свидетельствуют как об их высокой практической направленности, так и чувствительности, и специфичности в ранней диагностике РА [13,28,50,65].

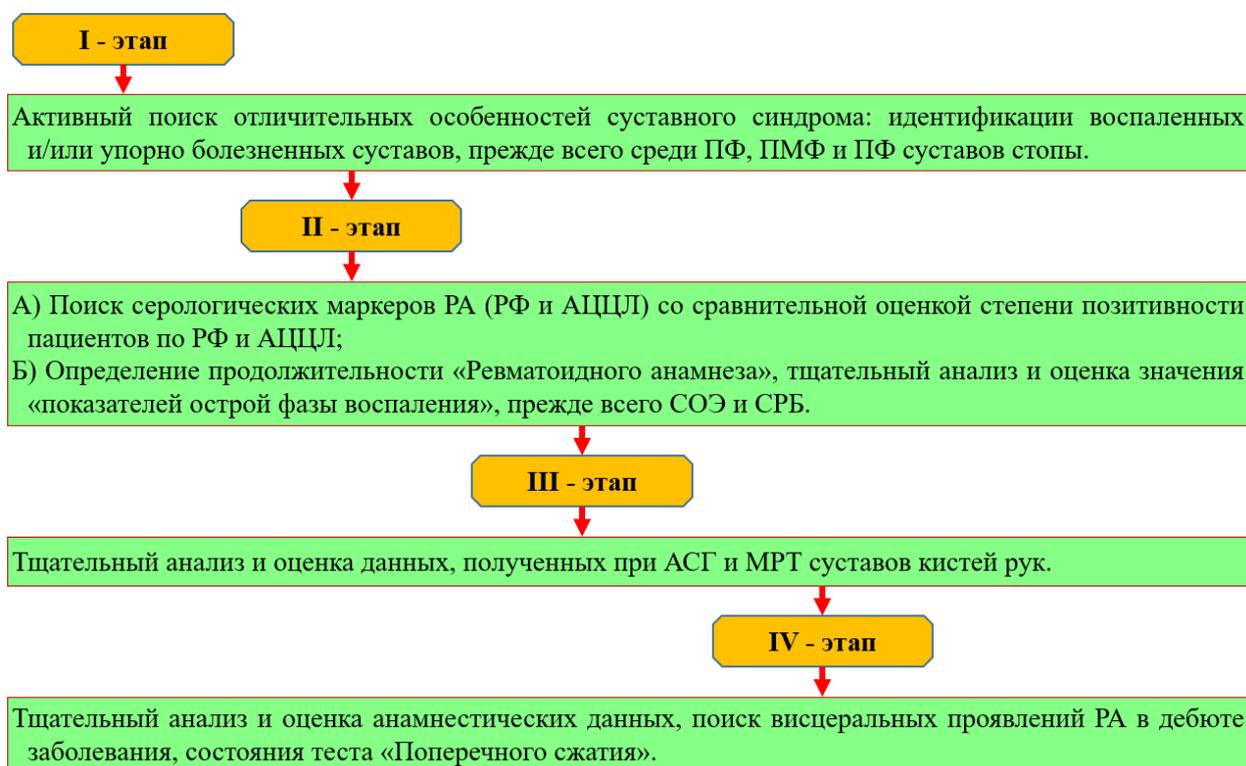
В процессе подбора больных и их включения в исследование нами была сформулирована группа пациентов с ранним РА (n=28) с длительностью течения заболевания до 12 месяцев и впервые установленным диагнозом в нашей стационаре (на базе ревматологического отделения ГМЦ №2, им. академика К.Т. Таджиева, г. Душанбе). У пациентов с ранним РА верификация диагноза проводилась с учетом основных классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г.

Принимая за основу основные положения новых классификационных критериев, нами с целью верификации ревматоидного артрита в дебютном его этапе был сконструирован многокомпонентный и поэтапный «диагностический сценарий», представленный на рисунке 3.1.-

Данные, представленные на рисунке 3.1., показывают, что основными и последовательными направлениями в плане верификации раннего РА являются: а) активное выявление отличительных особенностей суставного синдрома – идентификации воспаленных и/или болезненных суставов, в первую очередь среди ПФ и ПМФ суставов на стопах; б) поиск серологических маркеров РА (РФ и АЦЦП) со сравнительной оценкой степени позитивности обследованных пациентов по РФ и АЦЦП; в) определение продолжительности «ревматоидного анамнеза» с момента установления синовита того или иного сустава (или суставов); г) тщательный анализ и оценка значения «показателей острой фазы» воспаления (исключительно СОЭ и СРБ).

Наряду с вышеизложенным, нами, с учетом современных литературных данных дополнительно было проведено: а) полноценное изучение данных анамнеза (наличие генетической предрасположенности, эпизоды вялотекущего синовита, характер проводимой терапии по поводу суставного синдрома, время обращения к ревматологу); б) осуществлен поиск висцеральных проявлений РА в дебюте заболевания (в том числе с учетом анамнеза); в) изучено состояние

теста «поперечного сжатия»); г) оценена роль АСГ в верификации субклинического синовита периферических суставов, прежде всего коленного [4,13,116,222,251,298],



**Рисунок 3.1. – Поэтапный «диагностический сценарий», направленный на верификацию диагноза раннего РА**

На заключительном этапе диагноз раннего РА мы считали обоснованным у тех категорий пациентов, которые смогли набрать не менее 6 из 10 возможных баллов по представленным в классификационных критериях ACR/EULAR (2010) позициям.

Итоговые результаты оценки эффективности использования классификационных критериев ACR/EULAR (2010) согласуются с данными других авторов [64,116,246,251,258] и подтверждают факт того, что в верификации диагноза раннего РА наиболее значимую роль играют: а) раннее вовлечение в патологический процесс значительного количества суставов (от 4 до 10), в первую очередь ПФ и ПМФ суставов на стопах; б) наличие положительных тестов у больных на АЦЦП и РФ, особенно с высокой позитивностью по АЦЦП; в) продолжительное повышение уровня СОЭ и СРБ

(особенно определение содержания СРБ с помощью современных методов, в том числе с помощью латекс-агглютинации); г) стойкость выявленного суставного синдрома.

Нами в процессе активного поиска дополнительных клинико-инструментальных данных, которые могли бы приобрести диагностическую ценность в дебютном этапе РА у определенного числа пациентов было установлено: а) наследственная предрасположенность к РА (у 32,0% обследованных лиц); б) эпизоды вялотекущих синовитов периферических суставов (прежде всего мелких суставов кистей рук и коленных суставов) в анамнезе (у 39,3%); в) позднее обращение к ревматологу (у 64,3%); г) самолечение и бесконтрольный прием НПВП (у 78,5%); д) наличие субклинического синовита коленного сустава по данным АСГ (у 24,9%); е) положительность теста «поперечного сжатия» (у 42,8%).

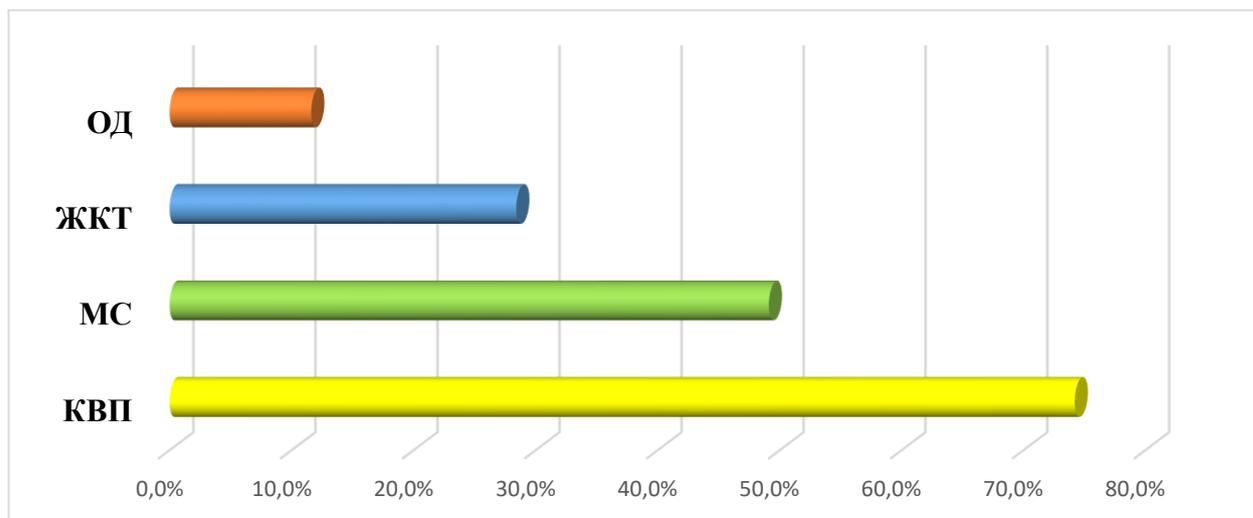
Полученные нами результаты и многочисленные данные, представленные в работах других исследователей [64,116,246,251,258] свидетельствуют, с одной стороны, о высокой специфичности и чувствительности классификационных критериев ACR/EULAR (2010) в диагностике раннего РА. С другой стороны, они подчеркивают важность при диагностике заболевания оценки анамнестических данных, сроков обращения за помощью к врачу-ревматологу, проведение теста на "поперечное сжатие" и артроскопического исследования периферических суставов (в первую очередь коленных суставов).

В решении сложных вопросов, связанных с трудностями активной реализации стратегии Т2Т и получения целевого результата от лечения – клинической ремиссии, особенно ее особых субтипов (стойкая «sustained» и глубокая «deeper» ремиссия) [79,290,302], наряду с общеизвестными трудностями в ранней диагностике РА существуют и другие немаловажные факторы.

По современным представлениям в этом аспекте наиболее важными факторами у пациентов с развернутым РА являются высокая распространенность висцеральных проявлений заболевания и коморбидных и/или мультиморбидных патологических спутников [63,71,74,207].

Установлено, что присутствие висцеральных проявлений РА, прежде всего тех системных проявлений заболевания, которые обладают высоким «прогностическим риском» (так называемые «Мальма-критерии») в отношении коморбидных патологий, прежде всего КВП и ТДР, с одной стороны, вносят существенный вклад в отрицательную модификацию течения и исходов заболевания, а с другой, диктуют необходимость существенного пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом [27,100,102,113,278,286].

В этой связи у больных с активной развернутой формой патологии до начала проведения активного контролируемого лечения (в соответствии со стратегией T2T) мы провели активный поиск и спектральный анализ распространенности висцеральных проявлений заболевания и коморбидных патологических состояний. Полученные в этом плане результаты представлены в рисунках 3.2.- и 3.3.-.



**Рисунок 3.2.- Характер и частота встречаемости коморбидных патологий у больных с развернутым (n=77) РА (%)**

**Примечание:** ОД – органы дыхательной системы; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Результаты, которые были получены в процессе активного поиска и идентификации возможных коморбидных заболеваний у пациентов с активным развернутым РА свидетельствуют о наличии по меньшей мере одного, чаще двух и более коморбидных заболеваний (у 56,8% больных), что подтверждает приводимые в мировой литературе данные [58,90,110,301,310].

При изучении характера и частоты встречаемости коморбидных патологий у пациентов с активным развернутым РА (рисунок 3.5) было установлено, что чаще всего у пациентов данной категории встречались такие коморбидные патологии, как: а) КВП, преимущественно коронарогенного генеза; б) АГ и МС и его отдельные компоненты; в) патологии верхних отделов ЖКТ, прежде всего в рамках «НПВП-синдрома»; г) заболевания органов дыхательной и мочевыделительной систем, наличие которых было установлено у незначительного количества больных. Подобные результаты были получены и другими авторами [15,17.101,121,153].

В современной фармакотерапевтической концепции РА стратегии T2T одним из важнейших принципов является активное участие самого больного в терапевтическом процессе и уровень его комплаентности [13,96,184]. В связи с чем на первом этапе нашего исследования мы всесторонне проанализировали и оценили приверженность пациентов с развернутым РА к лечению на амбулаторном этапе (до момента включения больных к данному исследованию).

Согласно современным рекомендациям объективная оценка приверженности пациентов с РА к лечению, прежде всего к длительному приему традиционных БПВП диктует необходимость последовательного изучения следующих аспектов: а) подробный анализ данных анамнеза; б) изучение медицинских документаций пациентов (выписки из амбулаторных и стационарных карт); в) точное определение продолжительности «ревматоидного анамнеза»; г) общая и многоплановая информация о приеме основных классов противовоспалительных лекарственных средств (НПВП, глюкокортикоиды, БПВП, ГИБП): длительность приема, дозировка, эффективность, наличие побочных реакций, причины прекращения приема [64,131].

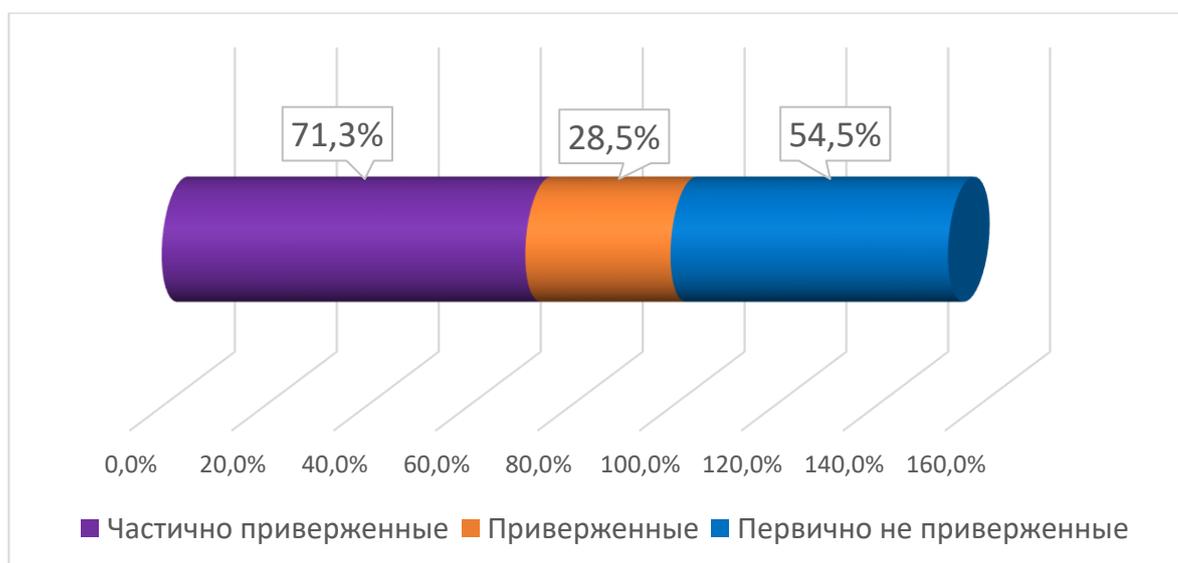
Учитывая представленные выше рекомендации, с целью определения степени приверженности пациентов с активным развернутым РА к лечению

БПВП (кроме МТ) были проанализированы и оценены результаты, которые были получены в ходе их активного поиска (таблица 2.3).

При этом, чтобы получить комплексную и объективную информацию о приверженности обследованных пациентов к лечению БПВП нами были изучены и оценены длительность приема и диапазон суточной дозы каждого лекарственного средства из группы БПВП. После критического анализа и оценки полученных данных нами были идентифицированы отдельные степени приверженности пациентов с развернутым РА к лечению БПВП следующим образом: а) пациент был классифицирован как приверженный к лечению, в том случае когда он принимал рекомендованный препарат из группы БПВП не менее 80% времени, с момента начала приема препарата до его включения в настоящее исследование; б) если указанное время составляло менее 80%, то пациент был признан как частично приверженный.

При анализе и оценке состояния приверженности пациентов с развернутым РА к лечению БПВП на амбулаторном этапе (до момента их включения в данное исследование) было установлено, что наиболее отличительной чертой пациентов данной категории являлось присутствие у них низкой приверженности к лечению препаратами базисного ряда, которое имело место у 74,8% обследованных больных и эти пациенты были признаны как частично приверженные (рисунок 3.3).

Из общего числа пациентов с развернутым РА (n=77) лишь 14,2% больных (рисунок 3.3) были идентифицированы как приверженные к длительному приему БПВП на амбулаторном этапе (до момента включения данной категории больных к настоящему исследованию). Среди больных с ранним РА общее число пациентов, которые, несмотря на рекомендации ревматологов по различным причинам не принимали синтетические препараты базисного ряда на амбулаторном этапе, составило 11,0 %, и эти пациенты были признаны как первично не приверженные к лечению БПВП.



**Рисунок 3.3.-. Результаты анализа и оценки приверженности пациентов с развернутым РА к лечению БПВП на амбулаторном этапе**

### **3.2. Комплексный и сравнительный анализ результатов использования различных лекарственных форм метотрексата и этанерцепта в схеме терапии пациентов с активным ранним и развернутым РА в соответствии с принципами стратегии «Тreat to Target-T2T»**

Согласно дизайну настоящего исследования, все исследуемые пациенты были распределены на три группы: а) пациенты с ранним РА (n=28); б) пациенты с развернутым РА (n=77), которые, в свою очередь, были распределены на 2 отдельные группы в зависимости от уровня мониторинга проводимого лечения: I группа (n=39) – группа с тщательным мониторингом; в) II группа (n=38) – пациенты с традиционным мониторингом (таблица 3.1).

Данные, представленные в таблице 3.1, свидетельствуют о том, что большинство больных – женщины среднего возраста.

Серологический анализ на предмет ревматоидного фактора (РФ) и антител к АЦЦП был положителен. Воспалительный процесс характеризовался высокой активностью. Согласно рентгенологической классификации у пациентов диагностированы II и III стадии РА. Кроме того, у больных наблюдались системные проявления заболевания и сопутствующие патологии, которые считаются дополнительными факторами неблагоприятного прогноза.

**Таблица 3.1. - Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов с ранним (n=28) и развернутым РА I (n=39) и II (n=38) группы, (Me [1Q-3Q]) до начала проведения активного противовоспалительного лечения**

Показатель	Ранний РА (n=28)	I (n=39)	II (n=38)
	p1	p2	p2
Пол, муж жен, n (%)	6 (21,4) 22 (78,6)	10 (25,6) 29 (74,4)	11 (28,9) 27 (71,1)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Возраст, годы	44,6 [24;62]	55,4[29;66]	52,2[32;64]
p*	p1-p2<0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Длительность РА <12 мес, n (%)	28 (100)	0	0
Длительность РА>12 мес, n (%)	0	39 (100)	38 (100)
ФК (I, II, III, IV), %	57,2/42,8/0/0	5,1/30,7/66,6/7,7	5,3/21,0/60,5/2,6
P	p1-p2<0,001, p1-p3<0,001, p2-p3>0,05		
Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), (%)	78,6/21,4/0/0	7,7/23,1/69,1/2,6	2,6/26,3/63,1/5,3
P	p1-p2<0,001, p1-p3<0,001, p2-p3>0,05		
IgM РФ+, n (%)	20 (71,4)	34 (87,2)	25 (65,7)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3<0,05		
A ЦЦП+, n (%)	24 (85,7)	36 (92,3)	32 (84,1)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
DAS28, баллы	4,8 (3,6;5,9)	5,6 [3,8;7,2]	5,2 [3,4;6,6]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
SDAI, баллы	48,6[25,8;55,2]	58,6 [32,5;67,4]	54,4 [30,6;65,8]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
ПВА, баллы	165[70;180]	180 [75;205]	170 [70;190]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
Степень активности, II III, n (%)	13 (46,4) 15 (53,6)	17 (43,6) 22 (56,4)	17 (44,7) 21 (55,3)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Системные проявления, n (%)	7 (25,0)	24 (61,5)	20 (52,6)
P	p1-p2<0,001, p1-p3<0,001, p2-p3>0,05		

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по критерию  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса и по точному критерию Фишера, \*по U-критерию Манна-Уитни)

У пациентов данной категории имели место: а) висцеральные проявления РА с высоким прогностическим рейтингом (то есть имелись «Мальма-критерии»); б) эрозивно-деструктивный и быстро прогрессирующий характер суставного синдрома; в) мультиморбидные спутники (преимущественно КВП).

В процессе лечения и наблюдения обследованных больных с целью мониторинга активности РА и изучения результатов применяемого лечения использовались: а) общепринятые клинические и лабораторные параметры, характеризующие активность заболевания (УС, шкала боли ВАШ, ЧБС, ЧВС, показатели СОЭ, уровень СРБ); б) международные индексы DAS28, SDAI и ПВА; в) критерии ACR (ответ ACR 20, ответ ACR 50 и ответ ACR 70%).

У обследованных пациентов также были изучено и оценено влияние активной контролируемой терапии на: а) функциональное состояние и КЖ больных и уровень тревожности; б) структурные изменения со стороны суставов (число эрозий в динамике – общий счет Шарпа); в) уровень концентрации провоспалительных цитокинов – IL-6, ФНО-а и отдельных параметров клеточного (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+) и гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG).

Все клинические и лабораторные показатели, характеризующие активность РА, а также состояние индексов DAS28, SDAI и ПВА были проанализированы и оценены непосредственно перед началом активной терапии (нулевая точка), далее в динамике через 3, 6 и 12 мес.

В процессе мониторинга активности РА и оценки результатов применяемого лечения нами были определены первичные и вторичные «конечные точки» следующим образом: а) первичными «конечными точками» эффективности терапии являлись 20% улучшение по критериям ACR и достижение состояния НАЗ по индексу DAS28 через 3 месяца от начала лечения; б) вторичными «конечными точками» к 12 мес терапии являлись: 70% улучшение согласно критериям ACR, динамические изменения активности ревматоидного процесса по показателям DAS28, SDAI, ПВА и HAQ, а также оценка КЖ и уровня тревожности у пациентов.

Среди пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита II степени у 46,4% больных из группы с ранним РА, а также у 38,3% больных с развернутым РА (38,3%) из числа БПВП перорально применялся метотрексат с исходной дозировкой по 7,5 мг в неделю с последующим (каждые 7-21 дней) увеличением дозировки до 20-25 мг в неделю (что зависело от степени переносимости лекарственного средства). У пациентов с высокой активностью РА III степени в данных группах (53,6 и 61,7% соответственно) в качестве первого базисного противовоспалительного препарата подкожно применяли инъекционную форму метотрексата – методжект – МТЖ (немецкой фирмы MEDAC). Данный препарат на начальных этапах лечения также назначался в дозировках по 7,5 мг в неделю с последующим (каждые 7-21 дней) увеличением дозировки до 20-25 мг в неделю (что зависело от степени переносимости лекарственного средства). Все пациенты как с умеренной, так и с высокой активностью РА спустя сутки после приема МТ и препарата МТЖ с целью минимизации побочных эффектов регулярно принимали фолиевую кислоту в дозировках по 5 мг в неделю. Всем больным из 2-ой группы с развернутым ревматоидным артритом с учетом степени выраженности воспалительного процесса в качестве базисного противовоспалительного препарата первоначально назначался МТ в начальных дозировках по 7,5 мг с последующим (каждые 7-21 дней) увеличением дозировки до 20-25 мг в неделю (что зависело от степени переносимости лекарственного средства).

Согласно современным рекомендациям и основным принципам стратегии T2T пациенты обследовались регулярно каждые 3 мес и в зависимости от полученных результатов терапевтические мероприятия подвергались соответствующей коррекции.

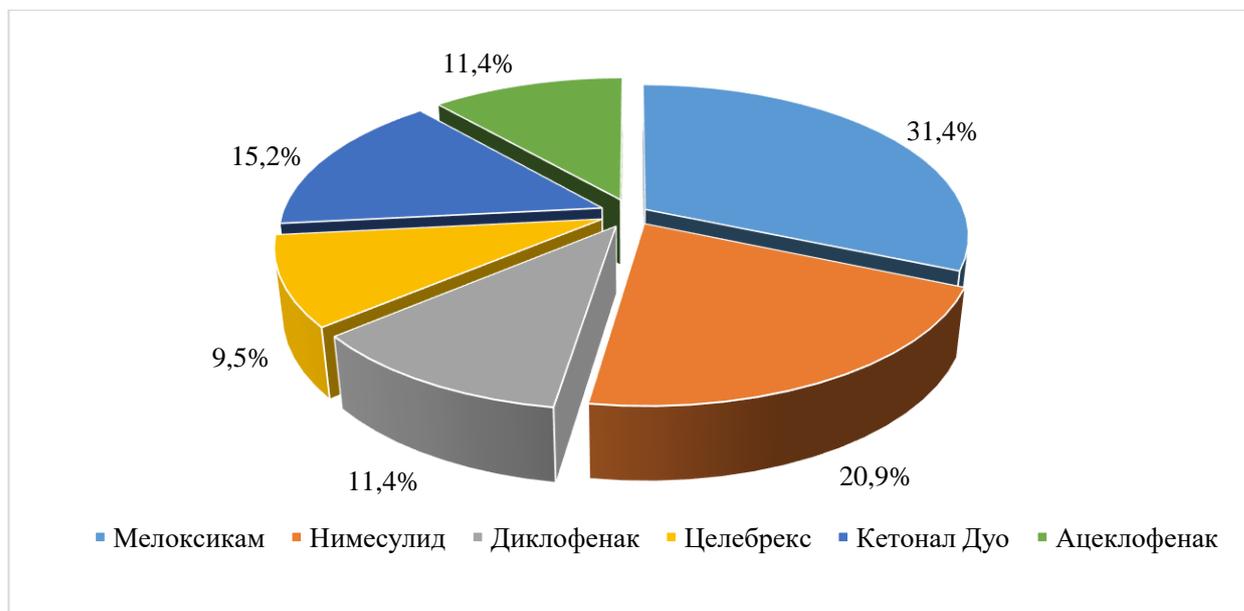
Спустя 90 дней от начала терапии при достижении целевого результата применения стратегии T2T - низкая активность патологии / ремиссия, исследуемые больные всех наблюдаемых групп продолжали принимать монотерапию МТ или МТЖ. В случаях отсутствия достижений состояния НАЗ/ремиссии путем проведения врачебного консилиума и согласия пациентов

решался вопрос о соответствующей коррекции терапии – смене лечения или продолжении прежнего курса. В итоге через 3 мес от начала проведения лечения все исследуемые больные наблюдаемых групп были подразделены на две отдельные группы: а) больные, у которых в результате проведения монотерапии МТ и МТЖ наблюдалось достижение целевого результата - состояния НАЗ/ремиссии в моновиде, и продолжали прежнее лечение; б) больные с отсутствием эффекта от применения монотерапии указанными препаратами.

У больных с ранним РА и у больных I группы с развернутым РА (тщательного мониторинга) с отсутствием ожидаемого эффекта спустя 3 месяца наблюдения (в 46,4% и 52,5% случаев, соответственно) осуществлялся перевод терапии на комбинированный режим. В качестве второго препарата этим категориям больным был назначен ЭТЦ (Altebrel, Иран) в дозе 50 мг подкожно еженедельно. В то же время больным из II группы с развернутым РА (с традиционным мониторингом), не ответившим на монотерпию МТ (в 65,8% случаев), к терапии был добавлен второй препарат из группы БПВП – плаквенил в дозе 200 мг/сут.

В практической ревматологии в терапии РА, наряду с БПВП и ГИБП по-прежнему широко и повсеместно применяются симптоматические лекарственные средства - НПВП и ГК (перорально и интраартикулярно – не более 1-2 инъекций за вес период наблюдения пациента) [131].

Всем больным из наблюдаемых групп (n=105) в качестве первой терапевтической линии (до решения вопроса о приеме БПВП) был назначен прием различных препаратов из группы НПВП в режиме по мере необходимости с учетом степени эффективности базисного лекарственного средства. Спектр и частота приема различных препаратов из группы НПВП, которые были назначены обследованным пациентам с РА в целом (n=105) представлены в рисунке 3.4.



**Рисунок 3.4.- Спектр, частота назначения и средние суточные дозы НПВП у обследованных пациентов с ранним и развернутым РА (n=105)**

Из данных, представленных на рисунке 3.4, следует, что все пациенты (n=105) до начала приема препаратов базисного ряда имели потребность в приеме НПВП. Согласно современным представлениям о механизмах эффективности и безопасности НПВП в комплексную терапию пациентов с активным РА на момент их включения в данное исследование были включены: нимесулид, вольтарен, мелоксикам, целебрекс, ибупрофен, кетонал Дуо и комбинированный препарат пардифен (рисунок 3.4). В рамках протокола настоящего исследования прием ГК пациентам с РА строго был лимитирован и в целом был реализован в следующих режимах: а) ГК преимущественно по показаниям применялись интраартикулярно; б) если пациенты (n=8) до момента их включения в наше исследование ранее получали перорально небольшие дозы глюкокортикоидов (<10 мг/сут), то таким категориям больным допускалось продолжение приема ГК; в) назначение ГК впервые в виде «бридж-терапии» применялось у 24,95 больных с ранним РА, у 30,7% больных из 1-ой группы с развернутым РА и 23,6% больных из 2-ой группы с развернутым РА, у которых имели место высокоактивные формы РА и индикаторы неблагоприятного прогноза (висцеральные проявления

заболевания в рамках «Мальма-критерии», эрозивный характер суставного синдрома).

В дальнейшем режим приема и суточные дозы препаратов из группы НПВП и ГК подвергался соответствующей коррекции в зависимости от степени эффективности препаратов базисного ряда.

### **3.2.1. Анализ и оценка результатов применения активно контролируемого лечения с использованием различных лекарственных форм метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ранним ревматоидным артритом**

Перед применением активной контролируемой противовоспалительной терапии с использованием монотерапии МТ (у 46,4% пациентов) и МТЖ (у 53,6% пациентов) на фоне приема НПВП (по мере необходимости, начиная со второго месяца терапии), а также у 7 больных с сочетанием с ГК (метипред) в дозировках менее 10 мг/сут (в качестве «бридж-терапии»), данные проведенных клиничко-лабораторных исследований указывали на то, что у больных с ранним РА наблюдалась умеренная и высокая степень активности заболевания.

Во время 1-го визита пациентов в клинику – спустя 3 месяца от начала проведения интенсивного противовоспалительного лечения отмечалось снижение всех изучаемых показателей, которые характеризуют степень активности заболевания у больных с ранним РА (таблица 3.2). При 1-м контрольном осмотре у 53,6% больных с ранним РА отмечалось достоверное ( $p < 0,05-0,01$ ) снижение как со стороны клинических показателей активности заболевания (УС, ВАШ, ЧБС, ЧВС), так и со стороны острофазовых показателей (СОЭ, СРБ). В дальнейшем как монотерапия МТ в различных лекарственных формах, так и в сочетании с этанерцептом у пациентов с ранним РА способствовали прогрессивной и статистически достоверной ( $p < 0,01-0,001$ ) регрессии изучаемых клиничко-лабораторных показателей, отражающих степень активности патологии. В момент завершения исследования у 92,8% пациентов с ранним РА значения УС, показатели интенсивности боли по шкале ВАШ, ЧБС,

ЧВС, показатели СОЭ и уровень СРБ практически были сопоставимыми с данными группы контроля (таблица 3.2).

**Таблица 3.2. – Изменение показателей клинико-лабораторных исследований, характеризующих степень активности заболевания у пациентов с ранним РА (n=28), Me [1Q-3Q]**

Показатель	До начала лечения	Спустя 3 мес	Спустя полгода	Спустя 1 год	Р
УС, мин	120,0[90-180]	90,0[60-120]	45,0[30-90]	30,0[15-30]	<0,001
ВАШ, мм	70,0 [60,0-90,0]	60,0 [40,0-80,0]	35,0 [25,0-45,0]	10,0 [5,0-10,0]	<0,001
ЧПС	10,0 [6,0- 14,0]	8,0 [4,0- 12,0]	6,0 [2,0- 8,0]	1,0 [1,0- 2,0]	<0,001
ЧВС	18,0 [14,0-20,0]	12,0 [6,0- 12,0]	4,0 [2,0- 6,0]	2,0 [1,0- 2,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	42,8 [34,0- 50,6]	30,0 [25,0-40,0]	25,0 [18,0-30,0]	16,0[12,0-20,0]	<0,001
СРБ, мг/л	25,5 [20,5- 34,5]	20,0 [14,0-25,0]	16,0 [10,0-18,0]	5,5 [2,0- 6,0]	<0,001
Серомукоид, ед	0,50 [0,35-0,55]	0,40 [0,25-0,35]	0,25[0,18-0,30]	0,16[0,14-0,20]	<0,001

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

Общие результаты, которые были получены при динамическом контроле степени активности заболевания у пациентов с ранним РА по индексам DAS28, SDAI и ПВА на фоне применения активного контролируемого лечения с использованием МТ в различных лекарственных формах и этанерцепта представлены в таблице 3.3.

**Таблица 3.3. - Число пациентов с ранним РА (n=28), достигших в динамике состояния НАЗ/ремиссии согласно показателям DAS28-СОЭ, ПВА и SDAI при применении активного контролируемого противовоспалительного лечения по стратегии Т2Т (n, %)**

Степень активности	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес	Р
<b>DAS28-СОЭ:</b>					
ремиссия (<2,6)	0	6 (21,4)	12 (42,8)	17 (60,7)	$\chi^2=63,3$ $p<0,01$
низкая активность (2,6-3,2)	0	9 (32,2)	11 (39,3)	9 (32,2)	
умеренная активность (3,3-5,1)	13 (46,4)	6 (21,4)	3 (10,7)	2 (7,1)	
высокая активность (>5,1)	15 (53,6)	7 (24,8)	2 (7,1)	0 (0)	
<b>ПВА:</b>					
ремиссия (<10)	0	7 (24,9)	13 (46,4)	18 (64,3)	$\chi^2=70,4$ $p<0,01$
низкая активность (<60)	0	10 (35,7)	12 (42,8)	8 (28,6)	
умеренная активность (60-140)	13 (46,4)	5 (17,9)	2 (7,1)	2 (7,1)	
высокая активность (>140)	15 (53,6)	6 (21,4)	1 (3,6)	0 (0)	

### Продолжение таблицы 3.3

SDAI:					
ремиссия ()	0	4 (14,3)	10 (35,7)	15 (53,6)	$\chi^2=47,2$ $p<0,01$
низкая активность (2,6–3,2)	0	7 (24,9)	9 (32,1)	7 (24,4)	
умеренная активность (3,2–5,1)	13 (46,4)	8 (28,6)	5 (17,6)	5 (17,6)	
высокая активность ( $\geq 5,1$ )	15 (53,6)	9 (32,1)	4 (14,3)	1 (3,6)	

**Примечание:** р – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); Q-критерий Кохрена

Из данных, представленных в таблице 3.3, следует, что у пациентов с активным ранним РА до начала применения активного контролируемого лечения значения индексов активности заболевания (DAS28, SDAI и ПВА) соответствовали умеренной (46,4%) и высокой (53,6%) активности заболевания и были следующими: DAS28 – 5,2 [5,0;10,0], SDAI – 22,4 [5,0;10,0] и ПВА - 142 [5,0;10,0].

На фоне проводимой комплексной противовоспалительной терапии с применением препаратов симптоматического ряда МТ в различных лекарственных формах и этанерцепта у обследованных пациентов с активным ранним РА наблюдалось прогрессивное и статистически значимое снижение активности заболевания по индексам DAS28, SDAI и ПВА (таблица 3.4). К моменту окончания этапов исследования – спустя 1 год от начала лечения, у пациентов с ранним РА были верифицированы следующие значения индексов активности заболевания: DAS28 – 2,6 [5,0;10,0], SDAI – 3,8 [5,0;10,0] и ПВА - 15 [5,0;10,0] (таблица 3.3-) и у подавляющего большинства пациентов (92,8%) состояние НАЗ (32,3%) и клинической ремиссии (60,7%) соответствовали.

При сравнительном анализе результатов лечения, как при монотерапии МТ (n=13) и МТЖ (n=15), так и при комбинированной терапии МТ в сочетании с этанерцептом (n=6) и МТЖ в сочетании с этанерцептом (n=7), у пациентов с активным ранним РА полученные итоговые результаты демонстрируют следующее: а) наиболее значимые положительные сдвиги как со стороны клинико-лабораторных данных, отражающих степень активности патологии, так и со стороны показателей DAS28, SDAI и ПВА на всех точках наблюдения (спустя 3 месяца, полгода и 1 год) отмечались у группы больных, у которых в

лечении применялся препарат МТЖ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ЭТЦ; б) наибольшее количество пациентов, достигших конечной цели лечения, проводимого в рамках стратегии Т2Т, то есть наступления состояния НАЗ/ремиссии в исследуемые сроки наблюдения, также отмечалось в группе больных, у которых в лечении применялся препарат МТЖ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ЭТЦ.

### **3.2.2. Анализ и оценка результатов применения активно контролируемого лечения с использованием различных лекарственных форм метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом**

В группе пациентов с развернутым РА общее количество больных составляло 77 человек. В рамках данного исследования все пациенты с активным развернутым ревматоидным артритом получали противовоспалительное лечение, основанное на стратегии Т2Т. В зависимости от тактики лечения было сформировано две группы:

В первую группу были включены 39 больных с развернутым РА, которые в период пребывания в стационаре в индивидуальном порядке тщательным образом ознакомились с программой Школы здоровья «Ревматоидный артрит» и в последствии после выписки из клиники ежемесячно обследовались в амбулаторном режиме (при необходимости и стационарно) при ГОУ ГМЦ №2 им. академика К.Т. Гаджиева.

Вторая группа (n=38) состояла из пациентов с развернутым РА, которые проходили традиционное наблюдение. Они не были ознакомлены с программой Школы здоровья «Ревматоидный артрит», а последующий контроль осуществлялся в основном ревматологом по месту жительства. Осмотр автором данной работы проводился лишь ежеквартально.

Таким образом, в данном исследовании было проведено сравнение двух подходов к ведению больных с развернутым РА с учетом характера проводимой противовоспалительной терапии.

Исходные значения общепринятых клинико-лабораторных показателей общей активности РА (УС, ВАШ, ЧБС, ЧВС) до начала проведения активного контролируемого противовоспалительного лечения с применением моно – и комбинированной терапии у пациентов с активным развернутым РА I и II группы, также как у пациентов с ранним РА статистически значимо ( $p < 0,01-001$ ) отличались от таковых в группе контроля и свидетельствовали о наличии у обследованных пациентов умеренной и высокой активности заболевания (таблицы 3.5 и 3.6).

Во время 1-го визита (спустя 3 мес от начала терапии) у большинства пациентов как с развернутым РА I группы с тщательным мониторингом и применением монотерапии МТ (n=15) и МТЖ (n=24) и комбинированной терапии – МТ и МТЖ в сочетании с ЭТЦ (33,4 и 20,6% соответственно), так и II группы (группа традиционного наблюдения) на фоне монотерапии МТ (n=11) и МТ в сочетании с плаквенилом (n=27) было зарегистрировано достоверное улучшение всех изучаемых клинических параметров общей активности заболевания (УС, ЧБС, ЧВС, ВАШ) и данная тенденция стойко сохранялась до конца исследования (таблицы 3.5 и 3.6).

**Таблица 3.5. - Анализ и оценка динамического изменения основных показателей, отражающих степень активности воспаления у пациентов с развернутым РА - I группа (n=39), Me [1Q;3Q]**

Показатель	Исходное значение	Спустя 3 мес	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
ВАШ, мм	85,0 [60,0;90,0]	60,0 [40,0;65,0]	30,0 [20,0;40,0]	15,0 [5,0;20,0]	<0,001
УС, мин	90,0 [60,0;180,0]	60,0 [45,0;120,0]	45,0 [30,0;90,0]	30,0 [15,0;60,0]	<0,001
ЧПС	16,0 [10,0; 20,0]	12,0 [8,0; 14,0]	8,0 [4,0; 6,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ЧБС	22,0 [16,0;28,0]	18,0[12,0; 16,0]	10,0 [6,0; 12,0]	2,0 [1,0; 3,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	46,8 [34,0; 54,6]	35,3 [25,0;40,2]	25,0 [20,0;30,4]	18,0[14,0;25,4]	<0,001
СРБ, мг/л	35,5 [25,0; 40,0]	25,0 [18,0;30,0]	16,0 [12,0;20,0]	6,5 [4,0; 8,0]	<0,001
Серомукоид, ед	0,48 [0,35;0,58]	0,35 [0,25;0,40]	0,25[0,20;0,35]	0,18[0,14;0,20]	<0,001

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

Данные, представленные в таблицах 3.5 и 3.6, демонстрируют следующее: а) исходно у пациентов с развернутым РА I группы медиана УС

составила 75 [65; 85], ЧБС 14 [65; 85], ЧВС 14 [65; 85] и ВАШ 65 [65; 85]; б) исходно у пациентов с развернутым РА II группы медиана УС составила 75 [65; 85], ЧБС 14 [65; 85], ЧВС 14 [65; 85] и ВАШ 65 [65; 85].

**Таблица 3.6. - Анализ динамических изменений клинико-лабораторных показателей, отражающих степень активности заболевания у пациентов с развернутым РА – II группа (n=38), Ме [1Q;3Q]**

Показатель	Исходное значение	Спустя 3 месяца	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
ВАШ, мм	75,0 [60,0;80,0]	60,0 [50,0;60,0]	30,0 [25,0;35,0]	20,0 [15,0;25,0]	<0,001
УС, мин	90,0 [60,0;160,0]	70,0 [60,0;120,0]	45[30,0;60,0]	30[20,0;45,0]	<0,01
ЧПС	14,0 [12,0; 18,0]	12,0 [8,0; 14,0]	8,0 [4,0; 6,0]	4,0 [2,0; 6,0]	<0,01
ЧБС	24,0 [16,0;28,0]	16,0[10,0; 18,0]	10,0 [6,0; 12,0]	6,0 [4,0; 8,0]	<0,01
СОЭ, мм/час	42,6 [34,0; 52,0]	34,0 [26,0;40,0]	25,0 [20,0;34,0]	22,0[18,0;28,0 ]	<0,001
СРБ, мг/л	30,5 [20,0; 40,0]	25,0 [20,0;35,0]	20,0 [16,0;30,0]	8,5 [6,0; 10,0]	<0,001
Серомукоид, ед	0,44 [0,30;0,52]	0,32 [0,28;0,36]	0,28[0,22;0,34]	0,22[0,18;0,26 ]	<0,001

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

При заключительном осмотре (спустя 12 мес.) у больных с развернутым РА на фоне проведения активного противовоспалительного лечения с использованием МТ в различных лекарственных формах и у определенной части пациентов I группы в сочетании с ЭТЦ (n=21) и у пациентов II группы в сочетании с плаквенилом (n=27) эти параметры прогрессивно уменьшались у пациентов I группы до: УС 75 [65; 85], ЧБС 14 [65; 85], ЧВС 14 [65; 85] и ВАШ 65 [65; 85] и у пациентов II группы до: УС 75 [65; 85], ЧБС 14 [65; 85], ЧВС 14 [65; 85] и ВАШ 65 [65; 85]. К моменту завершения исследования у подавляющего числа пациентов I группы (84,8%) и у значительной части пациентов II группы (65,7%) значения изучаемых клинических параметров, отражающих активность РА достоверно ( $p < 0,05-0,001$ ) отличались от таковых значений в группе контроля.

Снижение уровня «острофазовых показателей» воспаления, таких как СОЭ и СРБ отмечалось и в I-II группах больных с развернутым РА. Все исследуемые клинико-лабораторные показатели активности патологического

процесса также уменьшались в группах пациентов, получавших монотерапию МТ и МТЖ (n=29), а также в комбинации этих препаратов с ЭТЦ (n=21) и плаквенилом (n=27). При этом стоит отметить, что наиболее значимые положительные изменения были зафиксированы у пациентов I группы (группа тщательного наблюдения), особенно при комбинированной терапии МТЖ и этанерцепта. У ряда пациентов II группы (n=13) спустя 12 месяцев терапии, показатели клинико-лабораторной активности заболевания недостоверно отличались от исходных результатов ( $p>0,05$ ), что подтверждает эффективность тщательного наблюдения и комбинированной терапии для лечения РА.

В современной практической ревматологии в свете имплементации основных принципов стратегии T2T с широким применением ГИБП в реальной клинической практике в качестве лабораторных параметров оценки эффективности терапии, наряду с рутинными клинико-лабораторными параметрами, характеризующими степень активность РА, все шире применяется анализ и динамическая оценка содержания провоспалительных цитокинов, а также показателей иммунитета, как гуморального, так и клеточного.

С учетом вышеизложенного нами у пациентов I группы были проанализированы и оценены характер влияния активного противовоспалительного контролируемого лечения (в соответствии со стратегией T2T) с применением не только стандартных БПВП (МТ и МТЖ), но и ингибитора ФНО-а (ЭТЦ) на уровень ФНО-а, ИЛ-6, параметров гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) и отдельные показатели клеточного иммунитета (CD4+, CD8+ и CD4+/CD8+) (таблицы 3.7 и 3.8).

Исходно – до начала проведения активного контролируемого противовоспалительного лечения (в соответствии со стратегией T2T) у больных с ранней формой РА и в большей степени у больных с активным развернутым РА I группы (с полным контролем) отмечалось достоверное увеличение провоспалительных цитокинов – ФНО-а и ИЛ-6, показателей гуморального

(IgA, IgM, IgG) и клеточного иммунитета (CD4+, CD8+ и CD4+/CD8+) по сравнению с таковыми значениями в группе контроля (таблицы 3.7, 3.8).

**Таблица 3.7. - Исходные показатели цитокинового статуса, состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета и их динамические изменения у пациентов с ранним РА (n=28), Me [1Q; 3Q]**

Показатель	Исходное значение	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	p
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	5,2 [4,0; 5,6]	3,6 [3,2; 4,4]	2,4 [2,2; 3,4]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,0 [5,2; 7,4]	3,8 [3,6; 4,2]	2,3 [2,1; 2,6]	<0,001
CD4+, %	236,8[228,4; 248,2]	222,2[214,4;224,8]	198,4[188,4,6; 218,4]	<0,001
CD8+, %	158,6[142,4; 164,2]	130,7[122,3; 140,6]	120,2[114,8;132,5]	<0,001
Ig A, мг/%	1518,4[1496;1536]	1470,2 [1446; 1476]	1414,6[1388;1426]	<0,001
Ig M, мг/%	40,6 [32,3; 46,8]	32,6 [24,2; 36,7]	24,6 [20,2; 32,4]	<0,001
Ig G, мг/%	26,8 [20,6; 30,4]	20,8 [16,4; 24,5]	16,8 [14,2; 20,6]	<0,001

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

**Таблица 3.8. – Динамика изменения показателей провоспалительных цитокинов и иммунологического статуса у пациентов с развернутым РА I группы (n=39), Me [1Q;3Q]**

Показатель	Исходное значение	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	p
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	5,8 [4,4; 6,6]	4,6 [3,2; 5,6]	2,4 [2,0; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,8 [5,8; 7,4]	4,2 [3,4; 5,2]	2,4 [2,0; 2,8]	<0,001
CD4+, %	254,0[238,0; 260,0]	226,0[218,0;232,0]	204,0[188,0; 218,0]	<0,001
CD8+, %	168,0[145,0; 178,0]	140,0[128,0; 156,0]	122,5[114,0;132,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1536,8[1490;1548]	1472,6 [1450;1495]	1412,5[1370;1420]	<0,001
Ig M, мг/%	48,4 [34,6; 58,4]	34,6 [26,2; 40,8]	30,6 [20,4; 36,2]	<0,001
Ig G, мг/%	30,8 [22,5; 40,6]	22,8 [18,5; 30,4]	16,5 [14,6; 24,2]	<0,001

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

При этом в результате корреляционного анализа было выявлено, что у пациентов с активными формами РА повышение уровня ФНО- $\alpha$  имеет тесные ассоциативные взаимосвязи с повышением уровня концентрации РФ ( $r=0,3$ ;  $p < 0,01$ ) и СРБ ( $r=0,2$ ;  $p < 0,01$ ) и уровнем выраженности болевого синдрома ( $r=0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Было установлено наличие прямой взаимосвязи между показателями ФНО- $\alpha$  и другими показателями, характеризующими степень активности РА (оценка боли по шкале ВАШ, показатели РФ и СРБ). Таким

образом, данный провоспалительный цитокин является весьма значимым патогенетическим фактором при РА, что соответствует литературным данным [114,120,159,197].

Результаты, которые были нами получены при анализе и оценке изучаемых иммунологических параметров в динамике у обследованных больных с ранней формой РА и развернутым РА I группы при использовании активного противовоспалительного лечения свидетельствуют о прогрессивном снижении показателей ФНО-а и ИЛ-6), а также параметров гуморального и клеточного иммунитета (таблицы 3.7.- и 3.8.-).

В целом результаты, которые были получены при сравнительном анализе и оценке влияния активного противовоспалительного лечения с использованием МТ в различных лекарственных формах и этанерцепта на изменение показателей ФНО-а, ИЛ-6 и параметров гуморального и клеточного иммунитета (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) свидетельствуют о том, что наиболее существенные положительные сдвиги изучаемых иммунологических показателей наблюдаются у пациентов принимавших МТЖ в виде монотерапии или в сочетании с ЭТЦ.

После всестороннего анализа и оценки динамического изменения клинико-лабораторных показателей общей активности РА и параметров гуморального и клеточного иммунитета на фоне проведения активного противовоспалительного лечения у больных с развернутым РА I и II группы была проанализирована и оценена динамика активности заболевания по индексам DAS28, SDAI и ПВА.

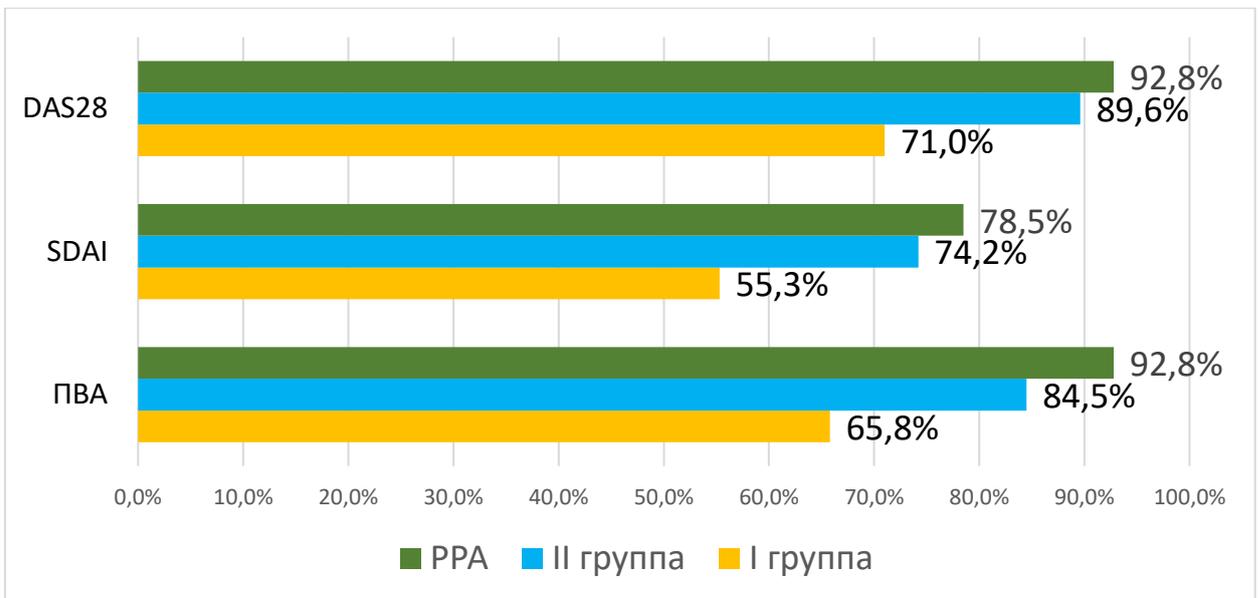
Общие результаты, которые были получены при анализе и оценке общей активности РА у больных всех наблюдаемых групп по индексам DAS28, SDAI и ПВА исходно и в динамике на фоне активного контролируемого противовоспалительного лечения (в соответствии со стратегией T2T), представлены в таблицах 3.4, 3.9 и 3.10 и на рисунках 3.5-3.8.

**Таблица 3.9. - Число (n, %) пациентов с развернутым РА I группы (n=39) – группы тщательного наблюдения, достигших в динамике состояния НАЗ/ремиссии согласно показателям DAS28-СОЭ, ПВА и SDAI на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии Т2Т**

Степень активности	Исходное значение	Спустя 3 месяца	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
<b>DAS28 - СОЭ:</b>					
ремиссия ( $\leq 2,6$ )	0	7 (11,9)	13 (33,4)	17 (43,7)	<0,001
низкая активность (2,6–3,2)	0	11 (28,3)	12 (30,8)	16 (41,1)	<0,001
умеренная активность (3,2–5,1)	15 (38,3)	9 (23,1)	9 (23,1)	4 (10,3)	<0,001
высокая активность ( $\geq 5,1$ )	24 (61,7)	12 (30,8)	5 (12,6)	2 (5,1)	<0,001
<b>ПВА:</b>					
ремиссия (<10)	0	8 (20,6)	14 (35,9)	18 (46,2)	<0,001
низкая активность (<60)	0	12 (30,8)	13 (33,4)	17 (43,7)	<0,001
умеренная активность (60-140)	15 (38,3)	8 (20,6)	8 (20,6)	3 (7,7)	<0,001
высокая активность (>140)	24 (61,7)	11 (28,3)	4 (10,3)	1 (2,6)	<0,001
<b>SDAI:</b>					
ремиссия	0	5 (12,6)	11 (28,3)	15 (38,6)	<0,001
низкая активность (3,3–11)	0	9 (23,1)	10 (25,7)	14 (35,9)	<0,001
умеренная активность (11–26)	15 (38,3)	11 (28,3)	11 (28,3)	7 (17,9)	<0,001
высокая активность ( $\geq 26$ )	24 (61,7)	14 (35,9)	7 (17,9)	4 (10,3)	<0,001

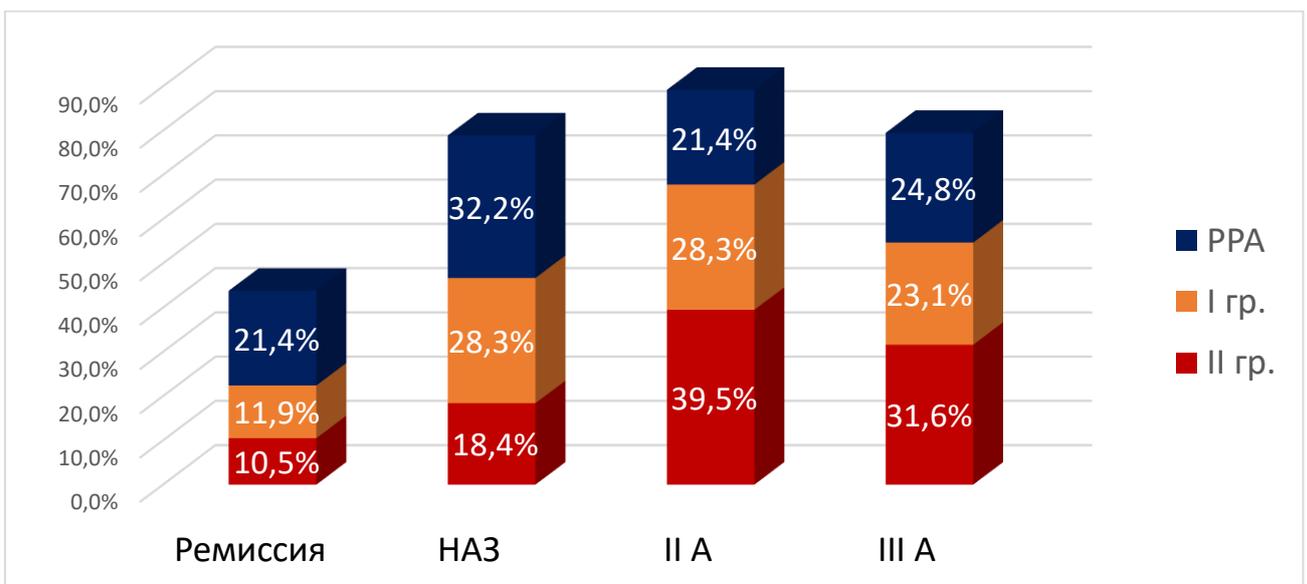
**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками, датами обследования (по Q-критерию Кохрена)

Перед применением активного контролируемого противовоспалительного лечения у больных с развернутым РА I группы (находившихся под тщательным мониторингом) и II группы (находившихся под традиционным мониторингом) с назначением монотерапии МТ в различных лекарственных формах и в сочетании с ЭТЦ (53,9%) и плаквенилом (71,0%) исходные значения общепринятых индексов активности заболевания были следующими: а) у пациентов I группы - DAS28 – 5,8 [5,0;10,0], SDAI – 26,7 [5,0;10,0] и ПВА – 153,8 [5,0;10,0]; б) у пациентов II группы - DAS28 – 5,3 [5,0;10,0], SDAI – 24,2 [5,0;10,0] и ПВА – 146,5 [5,0;10,0] (таблицы 3.9 и 3.10).



**Рисунок 3.5. - Значений индексов DAS28, SDAI и ПВА у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы в момент завершения исследования – через 12 мес от начало активной противовоспалительной терапии**

Представленные исходные значения индексов DAS28, SDAI и ПВА у пациентов с развернутым РА (n=77) в целом свидетельствуют о том, что у всех обследованных пациентов активность воспалительного процесса соответствует состоянию умеренной (n=33) и высокой (n=44) активности ревматоидного процесса [131,226].



**Рисунок 3.6. - Число (%) пациентов с ранним и развернуты РА I и II группы, достигших и недостигших состояния HA3/ремиссии по индексу DAS28-COЭ спустя 3 мес от начало активной терапии**

**Таблица 3.10. - Число (n, %) больных с развернутым РА II группа – группа традиционного наблюдения (n=38) достигших в динамике состояния НАЗ/ремиссии согласно показателям DAS28-СОЭ, ПВА и SDAI на фоне противовоспалительной терапии**

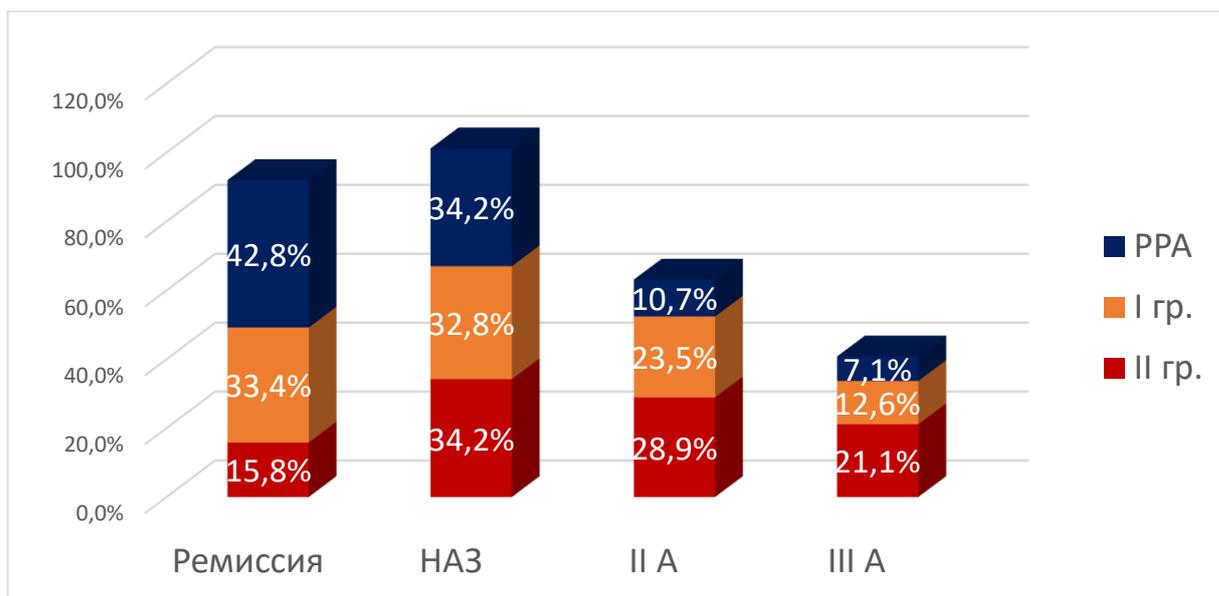
Степень активности	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес	p
<b>DAS28 - СОЭ:</b>					
ремиссия ( $\leq 2,6$ )	0	4 (10,5)	6 (15,8)	8 (21,1)	<0,001
низкая активность (2,6–3,2)	0	7 (18,4)	13 (34,2)	11 (28,9)	<0,001
умеренная активность (3,2–5,1)	18 (47,4)	15 (39,5)	11 (28,9)	9 (23,7)	<0,001
высокая активность ( $\geq 5,1$ )	20 (52,6)	12 (31,6)	8 (21,1)	4 (10,5)	<0,001
<b>ПВА:</b>					
ремиссия (<10)	0	5 (13,2)	7 (18,4)	9 (23,6)	<0,001
низкая активность (<60)	0	8 (21,1)	14 (36,8)	18 (47,3)	<0,001
умеренная активность (60-140)	18 (47,4)	14 (36,8)	10 (26,3)	8 (21,1)	<0,001
высокая активность (>140)	20 (52,6)	11 (28,9)	7 (18,4)	3 (7,9)	<0,001
<b>SDAI:</b>					
ремиссия	0	2 (5,3)	4 (10,5)	6 (15,8)	<0,001
низкая активность (3,3–11)	0	5 (13,2)	11 (28,9)	15 (39,5)	<0,001
умеренная активность (11–26)	18 (47,4)	17 (44,7)	13 (34,2)	11 (28,9)	<0,001
высокая активность ( $\geq 26$ )	20 (52,6)	14 (36,8)	12 (31,6)	6 (23,6)	<0,001

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками, датами обследования (по Q-критерию Кохрена)

Из данных, представленных в таблицах 3.9.- и 3.10.-, следует, что в целом как в монотерапии МТ в различных лекарственных формах, так и в сочетании с ЭТЦ (у пациентов I группы) и плаквенилом (у пациентов II группы) обеспечивает прогрессивную и стабильную регрессию активности РА согласно показателям DAS28, SDAI и ПВА. По результатам исследования было выявлено, что наиболее выраженные положительные изменения со стороны исследуемых индексов активности РА наблюдались у пациентов с развернутым РА I группы. После 12 месяцев лечения как у больных с развернутым РА I группы, так и II группы отмечалось значительное снижение показателей DAS28, SDAI и ПВА ( $p < 0,05-0,001$ ). У большинства пациентов (преимущественно у пациентов I группы) было достигнуто состояние НАЗ/ремиссии (84,8% и 65,7% соответственно).

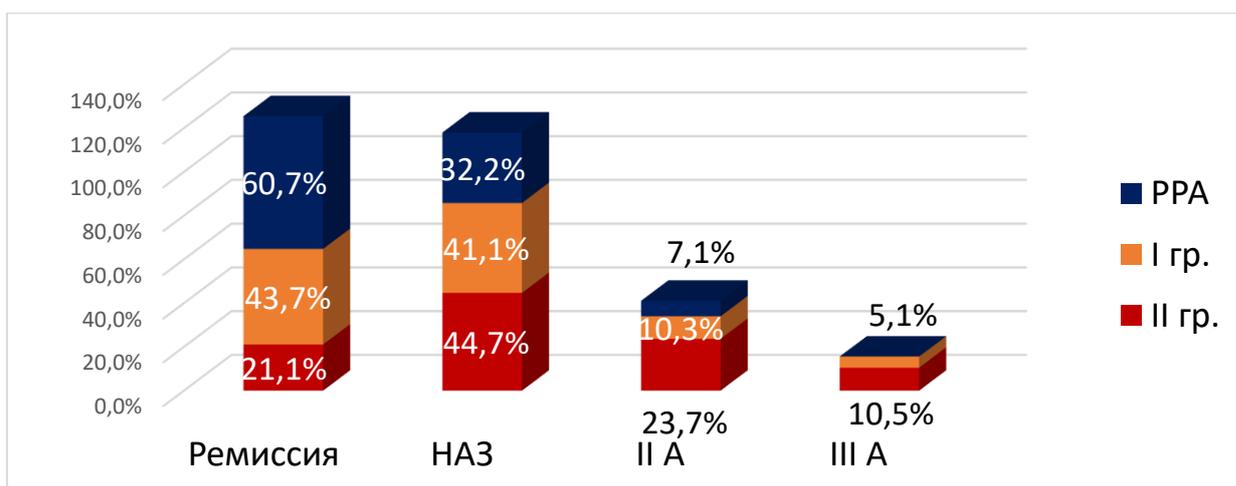
Таким образом, через 12 месяцев от начала лечения у больных с развернутым РА зарегистрированы следующие значения индексов активности

заболевания: а) у пациентов I группы - DAS28 – 2,8 [5,0;10,0], SDAI – 3,7 [5,0;10,0] и ПВА - 20 [5,0;10,0]; б) у пациентов II группы – DAS28 – 3,2 [5,0;10,0], SDAI – 4,3 [5,0;10,0] и ПВА - 20 [5,0;10,0]. Большинство больных в обеих группах достигли клинической ремиссии/НАЗ, но наибольший процент таких пациентов наблюдался среди пациентов I группы (84,8% против 65,7%).



**Рисунок 3.7.- Число (%) пациентов с ранним и развернуты РА I и II группы, достигших и недостижных состояния НАЗ/ремиссии по индексу DAS28-СОЭ спустя 6 мес от начало активной терапии**

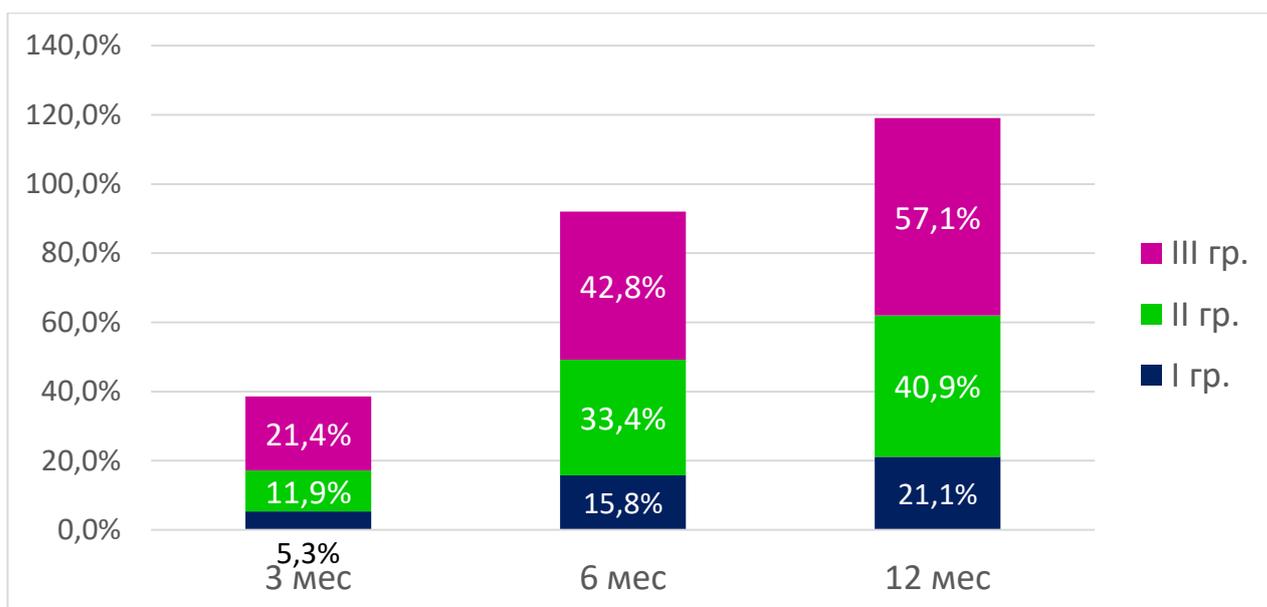
В целом, итоговые данные, которые были получены в результате анализа и оценки динамики изменения значений индексов DAS28, SDAI и ПВА у пациентов с развернутым РА I группы и II группы на фоне проведения активного противовоспалительного лечения с использованием современных синтетических БПВП (МТ в различных лекарственных формах и плаквенил) в сочетании с ГИБП (ЭТЦ) свидетельствуют о том, что спустя 12 мес с начала терапии достигнутое значение изучаемых индексов - DAS28, SDAI и ПВА у многих наблюдаемых больных (главным образом у больных с развернутым РА I группы) свидетельствовало о достижении ожидаемой цели – состояния НАЗ/клинической ремиссии (рисунок 3.8).



**Рисунок 3.8. - Число (%) пациентов с ранним и развернуты РА I и II группы, достигших и не достигших состояния HA3/ремиссии по индексу DAS28-COЭ спустя 12 мес от начало активной терапии**

Итоговые результаты непрерывного активного контролируемого противовоспалительного лечения (в соответствии со стратегией T2T) с применением современных синтетических БПВП (MT в различных лекарственных формах и плаквенил) в сочетании с ГИБП (ЭТЦ) у пациентов с ранним и развернутым активным РА были определены и оценены по следующим данным: а) критерии ACR 20/50/70% - являются широко применяемыми инструментами при анализе результатов противовоспалительного лечения и характеризуют общую динамику нормализации клинико-лабораторных индикаторов степени активности заболевания (не менее 5 и 8) у отдельно взятого пациента на 20/50/70%; б) максимальное количество больных, у которых наступила клиническая ремиссия согласно критериям ACR/EULAR 2011 г.; в) среднее по каждой группе число пациентов с РА не имевших потребности в приеме НПВП к 12 мес активной терапии.

Данные, которые были получены при анализе и оценке результатов проведения активного противовоспалительного лечения у всех наблюдаемых в соответствии с критериями ACR 20/50/70% к 12 месяцам непрерывной терапии представлены на рисунке 3.9.



**Рисунок 3.9. - Итоговые результаты эффективности активной противовоспалительной терапии в соответствии с критериями ACR 70% у больных всех наблюдаемых групп**

Результаты исследования, приведенные на рисунке 3.9.-, говорят о том, что у пациентов с ранним РА наблюдается более значительное улучшение клинико-лабораторных показателей, отражающих уровень активности РА по критериям ACR 20/50/70% и более значимая положительная динамика по сравнению с пациентами с развернутым РА - II группы (с традиционным мониторингом). По окончании активной терапии в течение 12 месяцев сравнительный положительный ответ у больных с ранним и развернутым РА I и II групп был следующим: среди больных с ранним РА уровни 50% и 70% улучшения были зарегистрированы в 32,3% и 60,7% случаев, тогда как среди больных с развернутым РА I группы достижение этих уровней отмечалось в 41,1% и 43,7%, соответственно, а среди больных с развернутым РА II группы - в 44,7% и 21,1%, соответственно. В целом исследование показало, что на всех этапах лечения у больных с ранним РА ответ по критериям ACR 20/50/70% был стабильно более высоким и значимым, чем у пациентов с развернутым РА I и II групп.

Наряду с общепринятыми международными инструментами и критериями (индексы: DAS28, SDAI, CDAI и ПВА, критерии ACR 20/50/70%) с

целью анализа и оценки результатов применяемого активного контролируемого противовоспалительного лечения (в соответствии со стратегией T2T) у пациентов с активными формами РА большое значение имеет анализ динамики нуждаемости больных в приеме НПВП на фоне непрерывного приема (в течение года) синтетических БПВП и ГИБП (исходно и к концу наблюдения – спустя 1 год) (таблица 3.11.-).

**Таблица 3.11. - Режим приема НПВП у пациентов с РА всех наблюдаемых групп в зависимости от степени эффективности БПВП и ГИБП спустя 12 мес с начала активной противовоспалительной терапии**

Режим приема НПВП	Ранний РА (n=28)	Развернутый РА I группы (n=39)	Развернутый РА II группы (n=38)	Итого (n=105)
	1	2	3	
Прервали лечение НПВП, n (%)	17 (60,7)	17 (43,6)	8 (21,1)	42 (40,0)
P	p1-p2<0,01, p1-p3<0,001*, p2-p3<0,05*			
Сократили дозировки НПВП как минимум в 2 раза, n (%)	9 (32,1)	15 (38,5)	17 (44,7)	41 (39,0)
P	p1-p2>0,05*, p1-p3>0,05*, p2-p3>0,05			
Сократили дозировки НПВП на 25%, n (%)	2 (7,1)	4 (10,3)	9 (23,7)	15 (14,3)
P	p1-p2>0,05**, p1-p3>0,05**, p2-p3>0,05**			
Дозировки НПВП не изменялись, n (%)	0	2 (5,1)	4 (10,5)	6 (5,7)
P	p2-p3>0,05**			

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по критерию  $\chi^2$ , \* с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

На начальном этапе исследования (в момент включения пациентов в настоящее исследование) все наблюдаемые больные с РА принимали различные препараты из группы НПВП (чаще всего (нимесулид, мелоксикам, диклофенак) в общепринятых дозах ежедневно - в режиме постоянного приема (рисунок 3.4.-, таблица 3.12.-).

Данные, представленные в таблице 3.12.-, демонстрируют следующее: а) число пациентов с ранним РА отказавшихся от приема НПВП в динамике

составляло 21,4, 42,8 и 60,7% соответственно; б) число пациентов с развернутым РА I группы отказавшихся от приема НПВП в динамике составляло 19,9, 33,4 и 43,7% соответственно; в) число больных с развернутым РА II группы, отказавшихся от приема НПВП, в динамике составляло 10,5%, 15,8, и 21,1% соответственно. Итоговые данные, представленные в таблицах 3.11- и 3.12- свидетельствуют о том, что число больных отказавшихся от приема НПВП спустя 3, 6 месяцев и 1 год от момента начала активного лечения ожидаемо было выше среди пациентов с ранним РА и хуже у пациентов с развернутым РА I группы (60,7% против 21,1%).

**Таблица 3.12. - Динамика прекращения приема НПВП у больных всех наблюдаемых групп спустя 3, 6 месяцев и 1 год от начала проведения активного противовоспалительного лечения с использованием БПВП и ГИБП**

Группа пациентов	Спустя 3 месяца	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	p <sub>1</sub>
Ранний РА (n=28), n (%)	6 (21,4)	12 (42,8)	17 (60,7)	<0,01
Развернутый РА I группы (n=39), n (%)	7 (17,9)	13 (33,4)	17 (43,7)	<0,05
Развернутый РА II группы (n=38), n (%)	4 (10,5)	6 (15,8)	8 (21,1)	>0,05
p <sub>2</sub>	>0,05	<0,05	<0,01	

**Примечание:** p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми точками наблюдения (по Q-критерию Кохрена), p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей между группами наблюдения (по Q-критерию Кохрена)

В целом данные, которые нами были получены в результате сравнительного анализа и оценки изменения режима приема НПВП у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы в динамике в зависимости от эффективности приема препаратов базисного ряда (БПВП, ГИБП) говорят о том, что наиболее выраженные положительные изменения при приеме НПВП отмечались в группе пациентов с ранним РА, а наиболее худшие - в группе больных с развернутым РА II группы.

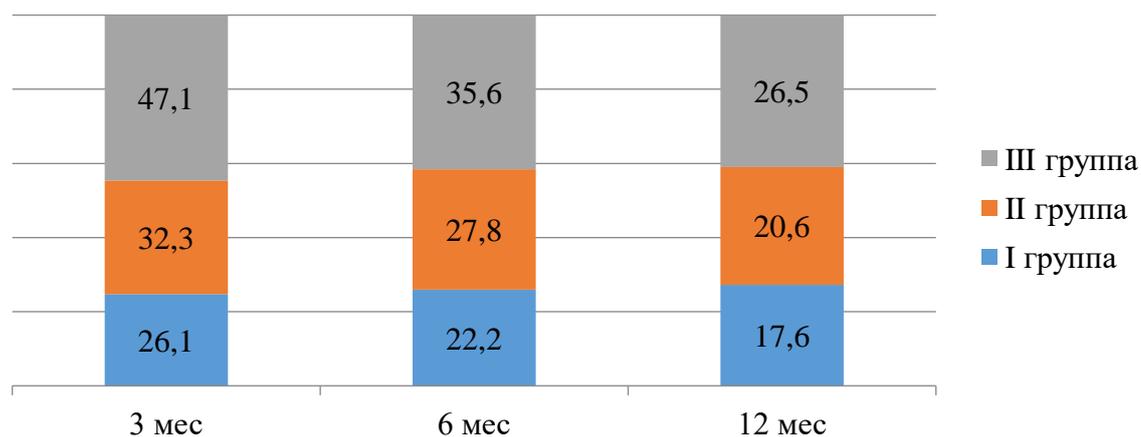
Как известно в современной фармакотерапевтической концепции РА – стратегии Т2Т, одной из основных принципов которого является

комбинированное применение синтетических БПВП (в первую очередь МТ) и ГИВП, конечной целью терапии считается достижение состояния клинической ремиссии [33,79,296]. В особо тяжелых и резистентных формах РА в качестве альтернативного варианта достижения стойкой НАЗ считается конечной целью стратегии Т2Т [296,300].

Новые критерии ремиссии РА были разработаны экспертами EULAR и ACR в 2011 году с целью их использования в клинических исследованиях. К таким критериям относятся: ЧВС < 1, ЧВС < 1, оценка по шкале ВАШ ниже 10 мм, показатель СРБ ниже 1 мг/дл, либо показатель индекса SDAI не превышает 3,3 [28,300].

На фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии с применением препаратов симптоматического ряда, БПВП (МТ в различных лекарственных формах, плаквенил) и ГИВП (ЭТЦ) в рамках стратегии Т2Т на завершающем этапе исследования (спустя 12 мес с начала терапии) у обследованных пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы нами с помощью критериев EULAR и ACR в 2011 г. был осуществлен сравнительный анализ и оценка наступления стадии клинической ремиссии либо альтернативной цели терапии – состояния НАЗ в динамике (через 3, 6 и 12 мес).

В результате активного применения контролируемого противовоспалительного лечения (в соответствии со стратегией Т2Т) спустя 3 мес терапии при сравнительном анализе и оценке достижения состояния клинической ремиссии и НАЗ у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы была установлена следующая картина: а) частота (%) достижения клинической ремиссии и НАЗ у пациентов с активным ранним РА (на фоне монотерапии МТ и МТЖ) составляла 14,3 и 24,9% соответственно; б) к данному сроку наблюдения частота достижения клинической ремиссии и НАЗ у пациентов с активным развернутым РА I группы (на фоне монотерапии МТ и МТЖ) и II группы (на фоне монотерапии МТ) составляло: у пациентов I группы 12,6 и 23,1% соответственно и у пациентов II группы 5,3 и 13,2% соответственно (рисунок 3.10).



**Рисунок 3.10. – Частота случаев достижения клинической ремиссии (согласно критериям EULAR и ACR в 2011 г.) у наблюдаемых пациентов (через 3, 6 и 12 мес)**

В целом к 3 месяцу активной терапии, среди пациентов с ранним РА наблюдалось большее количество случаев достижения ожидаемой цели согласно стратегии T2T, то есть наступления НАЗ/ремиссии ( в 24,9 и 14,3% случаев, соответственно), а в группе больных с развернутым РА II группы таких успешных случаев было существенно меньше - 13,2 и 5,3% случаев, соответственно. По этому показателю пациенты с развернутым РА I группы к 3 мес терапии занимали промежуточное положение между больными с ранним и развернутым РА II группы (рисунок 3.10). В дальнейшем вышеотмеченная тенденция у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы устойчиво сохранялась до момента завершения настоящего исследования. И на всех этапах наблюдения пациентов – через 3, 6 и 12 мес терапии общее число случаев наступления у больных состояния НАЗ/ремиссии было наиболее высоким у пациентов с ранним РА и наиболее низким у больных с развернутым РА II группы.

Спустя 6 месяцев от начала терапии (рисунок 3.10) выявленная ранее закономерность в динамике наступления состояния НАЗ/ремиссии у больных всех наблюдаемых групп была более значимой. В целом к 6 мес терапии у пациентов с ранним и развернутым I и II группы на фоне моно- и комбинированной терапии вновь было замечено, что максимальное число пациентов, демонстрировавших достижение состояния НАЗ/ремиссии,

оказались среди пациентов с ранним РА (32,1 и 35,7% соответственно) и минимальное число больных регистрировалось среди пациентов с развернутым РА II группы (28,9 и 10,5% соответственно). К данному сроку частота случаев наступления состояния НАЗ/ремиссии у больных с развернутым РА I группы составляла 25,7 и 28,3% соответственно.

В момент завершения исследования (через 12 мес) частота случаев наступления состояния НАЗ/ремиссии у больных всех наблюдаемых групп выглядела следующим образом: а) у пациентов с ранним РА – 24,9 и 53,6% соответственно; б) у пациентов с развернутым I группы – 35,9 и 38,6% соответственно; в) у пациентов с развернутым РА II группы – 39,5 и 15,8% соответственно.

У всех обследованных больных оценка безопасности, которая проводилась на всех этапах активной контролируемой противовоспалительной терапии, включала тщательный мониторинг объективного состояния пациентов, клинические и биохимические анализы крови, рентгенографию органов грудной клетки. В целом было установлено, что как МТ и МТЖ, так и плаквенил и ЭТЦ демонстрируют приемлемый профиль переносимости/безопасности. Идентифицированные НР, их спектр и частота встречаемости представлены на фоне проводимого лечения у всех обследованных пациентов (n=105) приведены в таблице 3.13.

**Таблица 3.13. – Характер и число случаев наблюдения НР при приеме МТЖ, МТ и ЭТЦ**

Вид НР	Методжект	Метотрексат	Этанерцепт
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	-
7. Реакция в месте инъекции	1	0	3
8. ОРВИ	0	0	2
Всего, n (%)	5 (14,7%)	15 (41,6%)	6 (17,6%)

Данные, представленные в таблице 3.13, демонстрируют следующее: а) НР преимущественно наблюдалась на фоне МТ; б) НР у пациентов принимавших МТЖ и ЭТЦ были малочисленными (11 и 14% соответственно); в) НР на фоне приема плаквенила практически не были зарегистрированы; г) НР в подавляющем большинстве случаев носил транзиторный характер и не потребовал отмены препаратов и с течением времени регрессировал, за исключением 2-х случаев, когда из-за них в первые 3 недели терапии пришлось отменить прием МТ (данные пациенты были исключены из дальнейшего мониторинга).

Таким образом, итоговые результаты, которые были получены в процессе годового применения МТ различных лекарственных форм в виде монотерапии или в сочетании с ЭТЦ и плаквенилом с тщательным мониторингом (в соответствии со стратегией T2T) у наблюдаемых больных с РА, свидетельствуют о следующем: а) при еженедельном введении под кожу препарата Методжект (с постепенным увеличением дозы до 20-25 мг в неделю) удается добиться наступление состояния НАЗ/ремиссии в более ранние сроки, чем при монотерапии МТ. Это свидетельствует о том, что монотерапия МТЖ (особенно при ранним РА) является более перспективным направлением в практической реализации стратегии T2T; б) комбинированное применение МТ в различных лекарственных формах с этанерцептом в адекватных дозах достоверно превосходит как монотерапию МТ и МТЖ, а также МТ в сочетании с плаквенилом; в) дополнительное включение ЭТЦ у пациентов с активным ранним (n=13) и развернутым РА I группы (n=21) демонстрирует ярко выраженное снижение как общепринятых клинико-лабораторных, так и иммунологических параметров, отражающих активность заболевания; г) наибольшее число случаев наблюдения достижения состояния НАЗ/ремиссии спустя 3, 6 месяцев и 1 год от момента начала лечения наблюдалось у больных с ранним и развернутым РА I группы (строго контроля), по сравнению с пациентами с развернутым РА II группы (стандартного мониторинга). Этот результат является более значимым; д) идентифицированные НР при приеме

МТЖ и ЭТЦ были малочисленными в основном имели транзиторный характер и не потребовали отмены препаратов, и с течением времени регрессировали.

## **Глава 4. Комплексный анализ и оценка функционального состояния, качества жизни и уровня тревожности у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии стратегии «Тreat to Target-T2T»**

### **4.1. Исходное состояние параметров, отражающих функциональное состояние, качества жизни и уровня тревожности у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом до начало активной контролируемой терапии**

Отмечаемые на сегодняшний день успехи в концепции «таргетной терапии» - непосредственное или целенаправленное фармакологическое воздействие на молекулярные механизмы аутоиммунных воспалительных заболеваний, таких как РА, системная красная волчанка и др. создали серьезные предпосылки для появления в практической ревматологии мощных и весьма совершенных инструментов и подходов к «таргетной терапии» этих заболеваний [28, 57, 143, 220, 253, 297]. В революционном развитии инновационной концепции «таргетной терапии» РА и других аутоиммунных заболеваний ревматического профиля ключевое значение имеют разработки так называемых ГИБП [28, 88, 253, 274, 288], а также ингибиторов «Янус-киназ» и «малых молекул» [7, 37, 80, 89, 128], которые способны селективно блокировать ведущие провоспалительные цитокины и/или связанными с ними внутриклеточные сигнальные пути.

Последние годы многие исследователи в своих работах отмечают, что у пациентов с различными хроническими заболеваниями ревматического профиля с целью более адекватной и комплексной оценки эффективности проводимой терапии, наряду с общепринятыми инструментами важная роль отводится самооценке пациентом общего состояния собственного здоровья, связанного с параметрами, которые в итоге отражают состояние его КЖ [52, 57, 154, 177, 279, 321].

Активное внедрение инновационных лекарственных средств (прежде всего ГИБП) в рамках современной концепции «таргетной терапии» РА позволяет практическим ревматологам ставить перед собой новые и в достаточной степени весьма амбициозные терапевтические задачи. Так, если в недавних прошлых достижениях замедление прогрессирования заболевания считалось основным терапевтическим направлением в лечении пациентов с РА, то сегодня в терапии раннего РА ревматологи уверенно говорят о достижении стойкой («Sustained») ремиссии, полноценной медицинской и социальной реабилитации пациентов [57, 84, 200, 283, 290].

Показано, что если конечной целью фармакотерапии РА в рамках стратегии T2T и современной концепции «таргетной терапии» для врача считается достижение состояния клинической ремиссии, то для пациента улучшение КЖ и функциональное состояние считаются ведущими критериями при оценке результатов лечения [279, 309, 319]. В связи с чем в настоящее время многие эксперты-ревматологи при мониторинге и оценке результатов эффективности современной фармакотерапевтической стратегии РА в реальной клинической практике, рекомендуют уделять большое внимание на динамику тех показателей, которые считаются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome – PRO) [200, 201, 253, 285]. Многие исследователи весьма обоснованно считают, что анализ PRO с целью оценки эффективности терапии РА не сможет адекватно заменять расчет международных индексов активности болезни, такими как DAS28, CDAI и SDAI, которые имеют принципиальное значение в оценке эффективности терапии и определения тяжести течения и риска прогрессирования заболевания [12, 17, 37, 45, 56].

Однако в реальной клинической практике именно PRO-боль, усталость, ТДР, общее самочувствие, настроение и др., в конечном этапе являются ключевыми факторами, которые определяют снижение КЖ, и, как следствие потерю функциональной и социальной активности пациентов. Поэтому многие пациенты с длительным «ревматоидным анамнезом» рассматривают

эффективный контроль и по возможности полное устранение указанных нарушений в качестве наиболее важных эффектов проводимой терапии [56, 97, 200, 201, 253, 285].

В современной ревматологии и медицине в целом врач, вооруженный многочисленными инновационными технологиями, не всегда может осуществить комплексную оценку тех многоплановых событий, которые реально отражают страдания и личность пациента, страдающим тем или иным хроническим заболеванием [56, 97, 170, 172, 208].

Среди хронических воспалительных заболеваний ревматического профиля РА, который обычно манифестирует в молодом и трудоспособном возрасте, является самым распространённым, приводящим в итоге к тяжелым страданиям и инвалидизациям миллионов больных в мировом масштабе [28, 57, 61, 230, 231]. Показано, что при РА тяжелый эрозивно-деструктивный и постоянно прогрессирующий суставной синдром, и практически постоянное присутствие хронического болевого синдрома и висцеральных проявлений заболевания, особенно с высоким прогностическим рейтингом (так называемые «Мальма-критерии») являются факторами, которые, с одной стороны, максимально лимитируют трудоспособности больных и резко ухудшают их КЖ, а с другой, - способствуют разрушению социальных связей и социальной изоляции больных, а так же приводят к нарушению семейной жизни и развитию психоэмоциональных срывов в рамках ТДР [61, 98, 293, 296, 320].

В связи с этим у пациентов с РА тщательный анализ и мониторинг параметров, которые, с одной стороны, отражают функциональное и психоэмоциональное состояние больного, а с другой, - негативно модифицируют КЖ, в комплексной оценке эффективности, проводимой активной противовоспалительной терапии, особенно в рамках стратегии T2T считается важным составляющим компонентом [25, 96, 154, 185, 201, 294].

С учетом вышеизложенного нами в заключительном этапе настоящего исследования была поставлена задача комплексно изучить и оценить состояние параметров, отражающих функциональное состояние, КЖ и уровень

тревожности у пациентов с активным развернутым РА до начала, через 6 и 12 месяцев на фоне активной контролируемой терапии в рамках стратегии Т2Т.

С целью объективной и количественной оценки характера и степени функциональных нарушений в повседневной жизни, КЖ, уровня тревожности и комплексной оценки тяжести состояния пациентов с активным развернутым РА применялись русские версии таких международных инструментов как: а) Стэнфордской шкалы оценки здоровья (Stanford Health Assessment Questionnaire - HAQ) – индекс функциональной недостаточности (индекс HAQ); б) опросник RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life), который специально сконструирован и апробирован для пациентов с РА, в) короткая версия опросника КЖ – SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study); г) тест Тейлора в модификации Норакидзе В.Г.; д) индекс тяжести РА; е) оценка функциональной способности суставов с помощью определения ФК в соответствии с новой классификацией РА [6, 130, 131].

С целью изучения и оценки параметров, отражающих функциональный и социальный статус, нами была разработана индивидуальная анкета, куда были включены перечень вопросов, касающихся состояния здоровья пациента в целом, интенсивности болевого синдрома по ВАШ (в см), наличие инвалидности, образования, профессии и получения НПВП, ГК и БПВП. В рамках исследования проводилось анкетирование больных с развернутым РА на двух этапах: на момент включения пациента в исследование, а также на момент окончания исследования (главным образом, в период нахождения больного в стационаре).

Общая клиническая характеристика больных с активным развернутым РА представлены в таблице 4.1.

Для более детального анализа и сравнения эффективности проводимой терапии у пациентов с развернутым ревматоидным артритом (РА), все обследованные пациенты (n=77) были распределены на две группы в зависимости от характера и интенсивности наблюдения.

**Таблица 4.1. - Общая клиническая характеристика пациентов с активным развернутым РА I (n=39) и II (n=38) группы с учетом параметров, отражающих активность, рентгенологические стадии и тяжесть заболевания**

Показатель на момент начала наблюдения		Число больных		P
		I группа (n=39)	II группа (n=38)	
Пол	мужской, n (%)	7 (17,9)	8 (21,1)	>0,05*
	женский, n (%)	32 (82,1)	30 (78,9)	>0,05
Средний возраст				
Серопозитивность (по РФ)	серопозитивный, n (%)	31 (79,5)	29 (76,3)	>0,05
	серонегативный, n (%)	8 (20,5)	9 (23,7)	>0,05*
Висцеральные проявления	Отсутствуют, n (%)	19 (48,7)	20 (52,6)	>0,05
	присутствуют, n (%)	20 (51,3)	18 (47,4)	>0,05
Продолжительность заболевания	< 5 лет, n (%)	14 (35,9)	16 (42,1)	>0,05
	> 5 лет, n (%)	25 (64,1)	22 (57,9)	>0,05
Степень активности	II, n (%)	16 (41,0)	18 (47,4)	>0,05
	III, n (%)	23 (59,0)	20 (52,6)	>0,05
Рентгенологическая стадия	I, n (%)	1 (2,6)	2 (5,3)	>0,05**
	II, n (%)	7 (17,9)	8 (21,1)	>0,05*
	III, n (%)	26 (66,7)	22 (57,9)	>0,05
	IV, n (%)	5 (12,8)	6 (15,8)	>0,05**
Функциональный класс	I, n (%)	3 (7,7)	2 (5,3)	>0,05**
	II, n (%)	21 (53,8)	19 (50,0)	>0,05
	III, n (%)	11 (28,2)	12 (31,6)	>0,05
	IV, n (%)	4 (10,3)	5 (13,2)	>0,05**

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

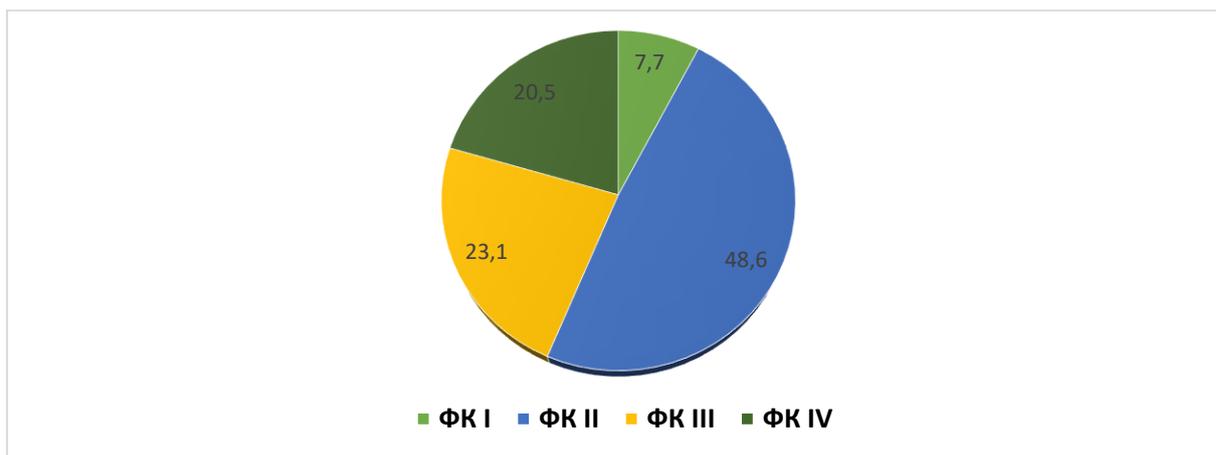
I группа (n=39) - группа тщательного наблюдения. Пациенты данной группы получали более интенсивное медицинское наблюдение и более активное вмешательство в лечебный процесс. Это включало более частые визиты к врачу, более тщательное обследование и более частое корректирование лечебного плана в соответствии с динамикой заболевания и реакцией на проводимую терапию.

II группа (n=38) - группа традиционного наблюдения. Пациенты данной группы получали стандартное медицинское наблюдение и лечение,

соответствующее общепринятым протоколам и рекомендациям. Визиты к врачу и обследование проводились согласно установленному графику, без дополнительных частых корректировок лечебного плана.

Данные, представленные в таблице 4.1, позволяют сделать следующие выводы: среди наблюдаемых больных преобладают женщины средней возрастной категории; у большинства пациентов серологические тесты на РФ и АЦЦП являлись положительными; длительность течения заболевания у многих больных превышает 10 лет с преобладанием высокой активности заболевания, по рентгенологической классификации установлена II и III стадии заболевания, что указывает на наличие выраженных структурных изменений в суставах; у многих больных установлен II и III функциональный класс (ФК), что говорит о нарушении функции суставов и ограничении движений; а также отмечались системные проявления заболевания (включая "Мальма-критерии").

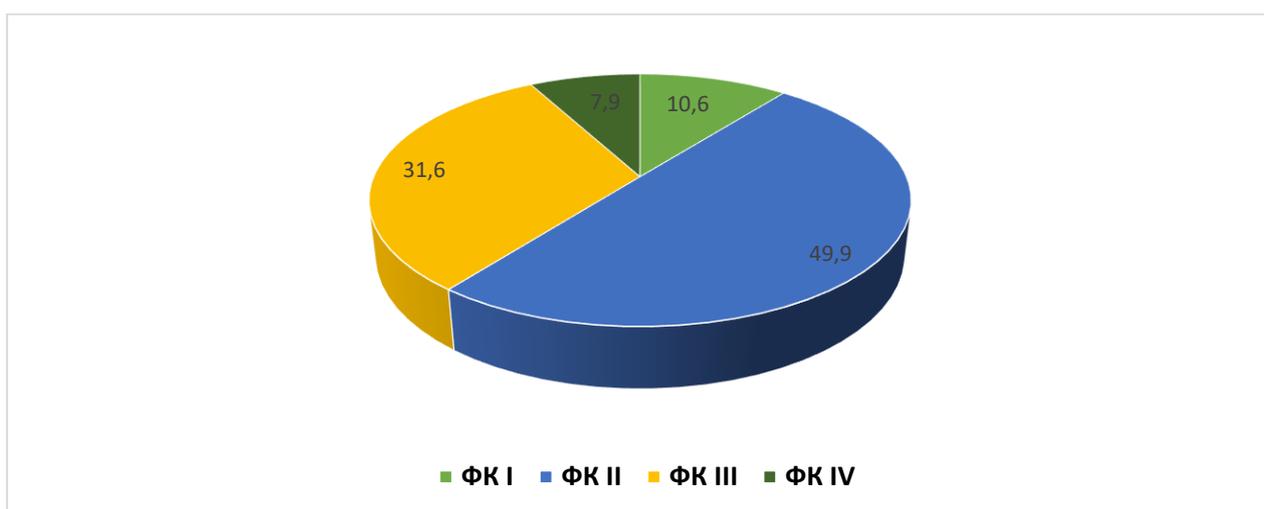
Первоначально у обследованных пациентов с активным развернутым РА I и II группы оценивалось функциональное состояние пораженных суставов с помощью определения ФК I-IV классов согласно новой классификации РА [130, 131] (рисунки 4.1.- и 4.2.-).



**Рисунок 4.1. - Распределение (%) пациентов с развернутым РА I (n=39) группы в зависимости от ФК**

Данные, представленные в рисунках 4.1.- и 4.2.- демонстрируют следующее: а) наличие сопоставимости пациентов с развернутым активным РА I и II группы по ФК; б) практически минимальное присутствие

функциональных ограничений (ФК I) у пациентов I и II группы – всего 7,7 и 10,6% соответственно и ФК IV – 20,5 и 7,9% соответственно в) наличие подавляющего большинства пациентов ФК II – 48,6 и 49,9% соответственно и ФК III – 23,1 и 31,6% соответственно. В целом сравнительный анализ и оценка функциональных возможностей пациентов с активным развернутым РА I и II группы с достаточно продолжительным «ревматоидным анамнезом» (в среднем более 5 лет) показал, что лишь минимальное количество пациентов I и II группы (соответственно 7,7 и 5,3%) не имели функциональные ограничения со стороны пораженных суставов. В то же время у многих пациентов I и II группы был установлен II (48,6 и 49,9% соответственно) и III (23,1 и 31,6% соответственно) ФК. Число больных с глубокими функциональными нарушениями (ФК IV) в I и II группах составляло 20,5 и 10,6% соответственно.



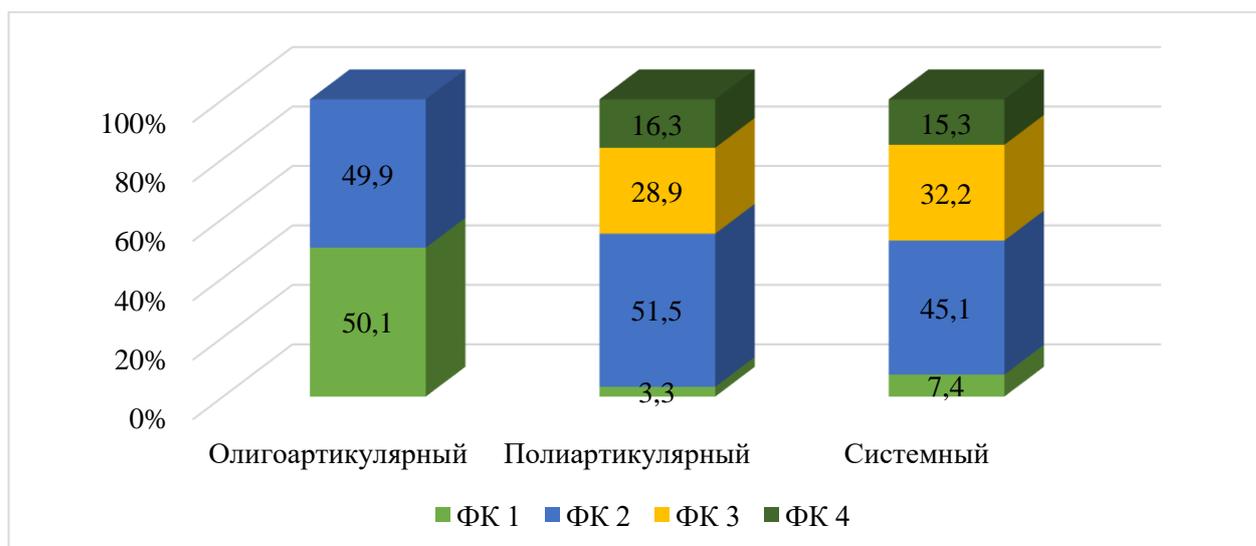
**Рисунок 4.2. - Распределение (%) пациентов с развернутым РА II группы (n=38) в зависимости от ФК**

Данные, которые были получены при анализе и оценке функциональных способностей у пациентов с развернутым РА в целом (n=77) в зависимости от вариантов течения заболевания (олигоартикулярный, полиартикулярный, полиартрит с висцеральными проявлениями) представлены в рисунке 4.3.

Из данных, представленных в рисунке 4.3, следует, что если наиболее благоприятный функциональный прогноз имели пациенты с олигоартикулярным вариантом течения развернутого РА (более 49,9% больных

не имели функциональных ограничений), то у пациентов с системным характером РА наблюдалась противоположенная картина – подавляющее большинство пациентов имели ФК III (34,2%) и ФК IV (15,8%).

Мы провели корреляционный анализ между отдельными клинико-лабораторными индикаторами активности РА - ЧВС, СОЭ и С-реактивный белок. Результаты анализа показали, что наблюдается положительная корреляция между степенью активности воспалительного процесса (выраженной ЧВС, повышенной СОЭ и СРБ) и степенью функциональных нарушений (ФК) у пациентов с РА. Это означает, что при увеличении активности воспалительного процесса, функциональные нарушения также прогрессируют. Результаты исследования показали наличие тесной корреляционной взаимосвязи между ЧВС и ФК ( $r=46$ ;  $p<0,001$ ), СОЭ и ФК ( $r=46$ ;  $r<0,001$ ), СРБ и ФК ( $r=46$ ;  $p<0,001$ ).

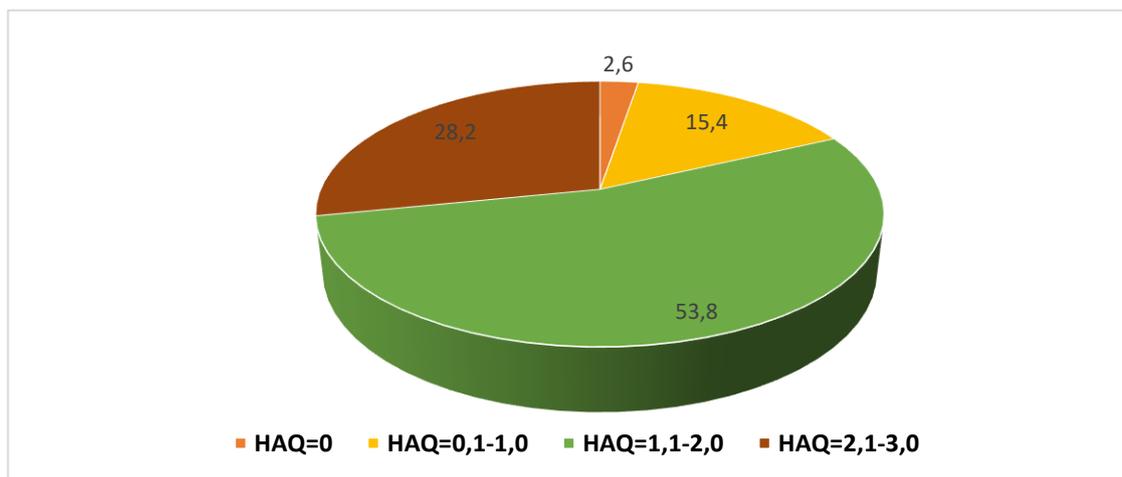


**Рисунок 4.3.- Степени нарушения (%) функциональных способностей пациентов с активным развернутым РА (n=77) в зависимости от вариантов течения заболевания**

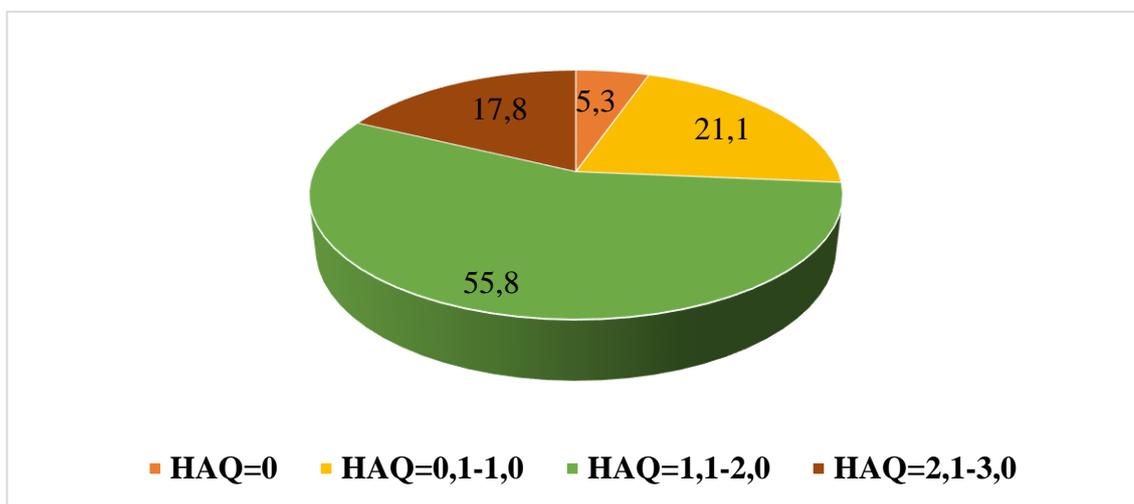
С целью более реалистического анализа характера и степени функциональных нарушений в повседневной жизни и общей оценки функционального статуса пациентов с развернутым РА в обеих группах применялся Стэнфордский индекс HAQ. При анализе и оценке функционального статуса было установлено достоверное его увеличение как у

пациентов I группы ( $2,2 \pm 0,8$ ;  $p < 0,01$ ), так и у пациентов II группы ( $1,6 \pm 0,6$ ;  $p < 0,01$ ), что свидетельствуют о достаточно выраженных функциональных нарушениях у пациентов с активным развернутым РА.

Результаты, которые были получены при более детальном анализе и сравнительной оценке характера функциональных нарушений у пациентов с активным развернутым РА I и II группы представлены в рисунках 4.4.- и 4.5..



**Рисунок 4.4.-. Характер функциональных нарушений у пациентов с активным развернутым РА I группы по индексу HAQ**

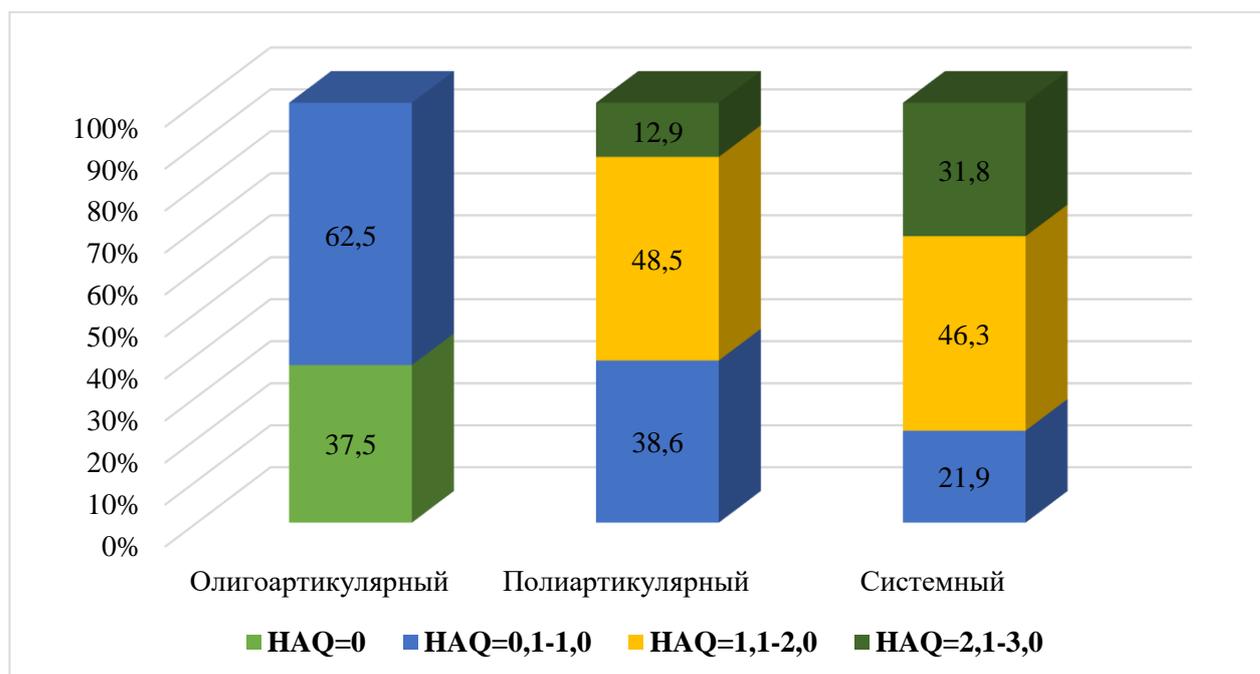


**Рисунок 4.5.-. Характер функциональных нарушений у пациентов с активным развернутым РА II группы по индексу HAQ**

Из данных, представленных в рисунках 4.4.- и 4.5.- следует, что по мнению пациентов I и II группы лишь небольшое число больных (2,6 и 5,3% соответственно) не имели затруднения в выполнении повседневных функций

(HAQ = 0). У остальных пациентов имелись отмечались определенные ограничения при выполнении повседневных функций по индексу HAQ: а) небольшие или минимальные затруднения в выполнении ежедневных функций достаточно выраженные затруднения в выполнении повседневных функций (HAQ = 0,1-1,0); б) наиболее серьезные проблемы в выполнении повседневных функций, а также при самообслуживании (HAQ = 2,1-3,0) имели 28,2 и 17,8% соответственно. В целом при анализе и оценке характера функциональных нарушений у пациентов с активным развернутым РА I и II группы по индексу HAQ было установлено, что около 18 (23,2%) больных с развернутым РА (n=77) имели постоянную потребность в помощи окружающих их людей.

Результаты, которые были получены при распределении значений индекса HAQ в зависимости от вариантов течения развернутого РА представлены в рисунке 4.6.



**Рисунок 4.6. - Распределение значений индекса HAQ в зависимости от вариантов течения развернутого РА (n=77)**

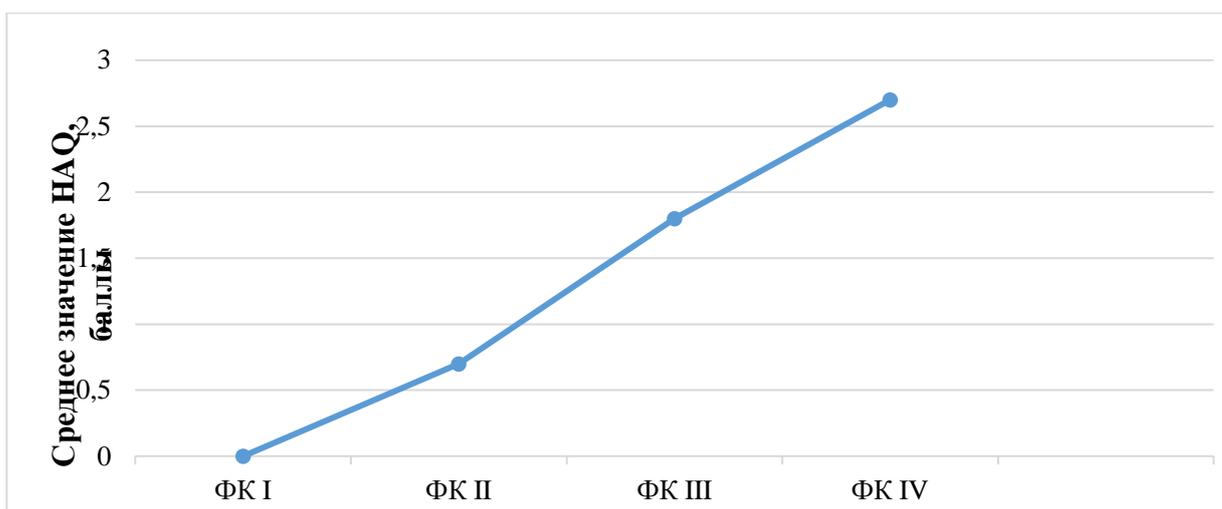
Результаты, которые были получены при распределении значений индекса HAQ в зависимости от вариантов течения развернутого РА (n=77) демонстрируют определенное сходство с данными, полученными при оценке

ФК у обследованных пациентов (рисунки 4.1.- и 4.2.-). При сравнительном анализе и оценке данных, представленных в рисунках 4.1.-, 4.2.- и 4.6.- свидетельствуют о том, что, если ФК I и II классов и менее выраженные затруднения в выполнении повседневных функций (HAQ = 0,1-1,0) у пациентов с олигоартикулярными и отчасти полиартикулярными вариантами РА, то у определенной части (12,9%) пациентов с полиартикулярным вариантом и у значительной части (31,8%) пациентов с системным вариантом заболевания имели место ФК III-IV и наиболее серьезные проблемы в выполнении повседневных функций, а также при самообслуживании по индексу HAQ (HAQ = 2,1-3,0).

При анализе выраженности дисфункций у больных с РА, мы обнаружили, что результаты объективной оценки функционального статуса (рисунок 4.7) достоверно коррелировали с индексом HAQ, то есть с субъективными ощущениями пациентов о своих функциональных возможностях ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ).

При тщательном изучении и оценке функциональных характеристик перед проведением терапии у больных с РА и длительным течением заболевания отмечалось наличие прямой связи между показателями HAQ и степенью активности РА, а также с другими показателями, отражающих тяжесть заболевания: а) между ЧБС и индексом HAQ ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ); б) между ЧВС и индексом HAQ ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ); в) между ИТ и индексом HAQ ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ); г) между индексом HAQ и степенью инвалидизации пациентов с развернутым РА ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ); д) между значением индекса HAQ в группах работающих и неработающих больных: значения индекса HAQ в группе работающих пациентов было достоверно ниже, чем в группе неработающих больных, большинство из которых имели группы инвалидности ( $p<0,01$ ).

Представленные прямые корреляционные связи между изменением функционального состояния больного, оцененное по индексу HAQ и параметрам, отражающих активность и тяжесть РА, свидетельствует о ключевой роли заболевания на трудоспособность пациентов.



**Рисунок 4.7.-. Ассоциативная взаимосвязь между ФК и параметрами субъективной оценки индекса НАQ пациентами**

По данным анкетирования и опроса пациентов с развернутым РА перед началом лечения результаты ответов больных на вопрос «Как Вы оцениваете состояние собственного здоровья» были следующими (рисунок 4.8): а) отличное -6,6%; б) хорошее – 20,9%; в) удовлетворительное – 43,9%; г) плохое – 28,6%.



**Рисунок 4.8. - Результаты субъективной оценки состояния собственного здоровья (%) у больных с развернутой стадией РА (n=77) перед проведением лечения**

В то же время, по данным анкетирования и опроса пациентов с развернутым РА в момент завершения настоящего исследования результаты ответов больных на вопрос «Как Вы оцениваете состояние собственного

здоровья» были совершенно другими (рисунок 4.9.-): а) отличное -18,8%; б) хорошее – 37,6%; в) удовлетворительное – 36,3%; г) плохое – 10,3%.



**Рисунок 4.9. - Результаты субъективной оценки пациентами с развернутым РА (n=77) состояния собственного здоровья в момент завершения настоящего исследования (%)**

Согласно данным, представленным в литературе последних лет, среди пациентов с РА и длительностью течения заболевания 8-10 лет случаи инвалидизации составляют более 60%, при этом средний возраст выхода на инвалидность у подавляющего большинства больных составляет не более 45-48 лет [61, 125, 131].

В связи с вышеизложенным у обследованных больных с развернутым РА, которые имели достаточно продолжительный «ревматоидный анамнез» (в среднем более 5 лет) с целью определения наличия или отсутствия инвалидности были всесторонне проанализированы и оценены данные анкетирования и опроса пациентов, а также медицинской документации. Полученные при этом результаты представлены в рисунке 4.10.-.

Данные, представленные в рисунке 4.10.- демонстрируют следующее: а) только 32,6% сохраняли достаточно полноценную физическую активность, которым не потребовалось прохождение через медико-социальную экспертизу; б) подавляющее большинство пациентов имели группы инвалидности в связи с тяжелым суставным синдромом (в рамках развернутого и позднего РА): I

(7,7%), II и III групп 23,2 и 27,4% соответственно; в) у более 5,2% пациентов причиной инвалидности являлись болезни, которые не были связаны с РА, а определённое число пациентов – 3,9% являлись инвалидами с детства.



**Рисунок 4.10. - Количество пациентов с развернутым РА (n=77; в %), имеющих инвалидность**

В целом полученные нами результаты свидетельствуют о достаточно высоко неблагоприятном функциональном исходе у многих больных с развернутым РА, получавших длительное время терапии в традиционном стиле без тщательного мониторинга и контроля активности патологического процесса и эффективности применяемого лечения. Большинство из них спустя в среднем 10 лет от начала заболевания, потеряв работоспособность, стали функционально неполноценными и в итоге получили различные группы инвалидности.

Современные международные инструменты, предназначенные для оценки КЖ пациентов, позволяют осуществить комплексную оценку КЖ, которая включает различные аспекты жизнедеятельности больного. Таким образом, специфические опросники при РА демонстрируют высокую чувствительность к изменениям функционального статуса больного, тогда как общие опросники позволяют более всесторонне оценить другие сферы жизнедеятельности пациента. В этой связи одновременное применение

нескольких инструментов для оценки КЖ у пациентов с РА становится вполне обоснованным подходом.

За последние два десятилетия изучение и комплексная оценка КЖ больных РА и других иммуновоспалительных заболеваний ревматического профиля, имеющий хронический и постоянно прогрессирующий характер течения, является объектом достаточно интенсивного изучения в современной ревматологии [6, 62, 177, 237]. Поскольку, согласно основным принципам современной клинической медицины у неизлечимых больных при любой хронической патологии приоритетным, а в ряде случаев и единственным решением является повышением качества его жизни.

Для анализа и оценки качества жизни у больных с развитым ревматоидным артритом перед проведением активного лечения, а также через 12 месяцев использовались следующие инструменты: а) общий опросник SF-36 (стандартная русская версия которого валидирована в РФ) [6, 57]; б) опросник качества жизни при ревматоидном артрите (RAQoL) [53, 313]. В анкете RAQoL содержится 30 несложных вопросов, ответы на которые носят утвердительный характер - «да» или «нет».

В процессе применения опросника SF-36 у пациентов с развернутым РА исходно и далее в динамике анализ и оценка КЖ у обследованных пациентов проводились по следующим шкалам:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF): данная шкала позволяет оценить способность пациентов выполнять физические задачи и активности повседневной жизни.
2. Роль физическое функционирование (Role Physical - RP): данная шкала оценивает, насколько заболевание влияет на выполнение ролевых обязанностей и активностей, связанных с физическими задачами.
3. Шкала боли (Bodily Pain - BP): данная шкала позволяет оценить уровень боли, которую испытывают пациенты.

4. Общее состояние здоровья (General Health - GH): данная шкала позволяет оценить общее состояние здоровья пациентов и их оценку собственного здоровья.
5. Шкала жизнеспособности (Vitality - VT): данная шкала оценивает уровень энергии и жизнеспособности пациентов.
6. Шкала социального функционирования (Social Functioning - SF): данная шкала позволяет оценить способность пациентов взаимодействовать социально и участвовать в общественной жизни.
7. Ролевое эмоциональное функционирование (Role Emotional - RE): данная шкала оценивает, насколько заболевание влияет на выполнение ролевых обязанностей и активностей, связанных с эмоциональными аспектами.
8. Психологическое здоровье (Mental Health - MH): данная шкала позволяет оценить психологическое состояние и эмоциональное благополучие пациентов [6, 57].

Данные, которые были получены нами при сравнительном анализе и оценке КЖ у пациентов с активным развернутым РА обеих групп по стандартизированному опроснику SF-36 перед началом лечения, представлены в таблице 4.2.

Из данных, представленных в таблице 4.2- следует, что все изучаемые показатели КЖ по шкале SF-36 у пациентов с развернутым РА обеих групп были заметно ниже ( $p < 0,005-0,001$ ), чем в общей популяции.

Патологические отклонения показателей КЖ по опроснику SF-36 в наибольшей степени имели место среди параметров, отражающих физическое здоровье пациента и были взаимосвязаны с интенсивностью болевого синдрома, которое в значительной степени ограничивало способности больных к выполнению повседневной деятельности, особенно у пациентов I группы.

В целом низкие значения шкалы боли по SF-36 у пациентов с активным развернутым РА обеих групп говорят о том, что именно постоянное присутствие хронического и достаточно интенсивного болевого синдрома, а также деформация суставов являются теми факторами, которые в значительной

степени ограничивают физическую активность пациента. В результате прогрессивно ухудшаются общий уровень здоровья и жизнедеятельность больных и ограничивается их социальная активность, что в итоге приводит к повышению уровня тревожности и депрессивным расстройствам.

**Таблица 4.2. - Исходные значения параметров КЖ у пациентов с ранним (группа сравнения) развернутым РА I и II группы по опроснику SF-36, Me [1q-3q]**

Опросник SF-36	Ранний РА (n=28)	I группа (n=39)	II группа (n=38)	p
PF	47,0 [43,0-51,0]	31,0 [28,0-34,0] p <sub>1</sub> <0,001	34,5 [28,0-34,0]	<0,001
RP	52,5 [48,0-56,0]	37,0 [34,0-41,0] p <sub>1</sub> <0,001	39,0 [36,0-42,5] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
BP	54,5 [50,0-58,0]	34,0 [31,0-37,0] p <sub>1</sub> <0,001	36,0 [32,5-39,0] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
GH	58,5 [54,0-63,0]	34,5 [31,0-38,0] p <sub>1</sub> <0,001	38,5 [35,0-41,5] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
VT	62,0 [47,0-68,0]	37,5 [34,0-41,0] p <sub>1</sub> <0,001	41,0 [38,0-44,0] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
SF	62,5 [58,0-66,0]	38,0 [35,0-41,5] p <sub>1</sub> <0,001	42,5 [38,0-46,0] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
RE	64,5 [30,0-69,0]	36,0 [32,0-40,0] p <sub>1</sub> <0,001	39,0 [36,0-42,0] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
MH	58,5 [54,0-62,0]	37,5 [33,0-41,0] p <sub>1</sub> <0,001	40,5 [36,5-44,0] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с таковыми показателями в группе больных с ранним РА, p<sub>2</sub> – при сравнении с таковыми показателями в I группе больных (p<sub>1</sub>–p<sub>2</sub> по U-критерию Манна-Уитни)

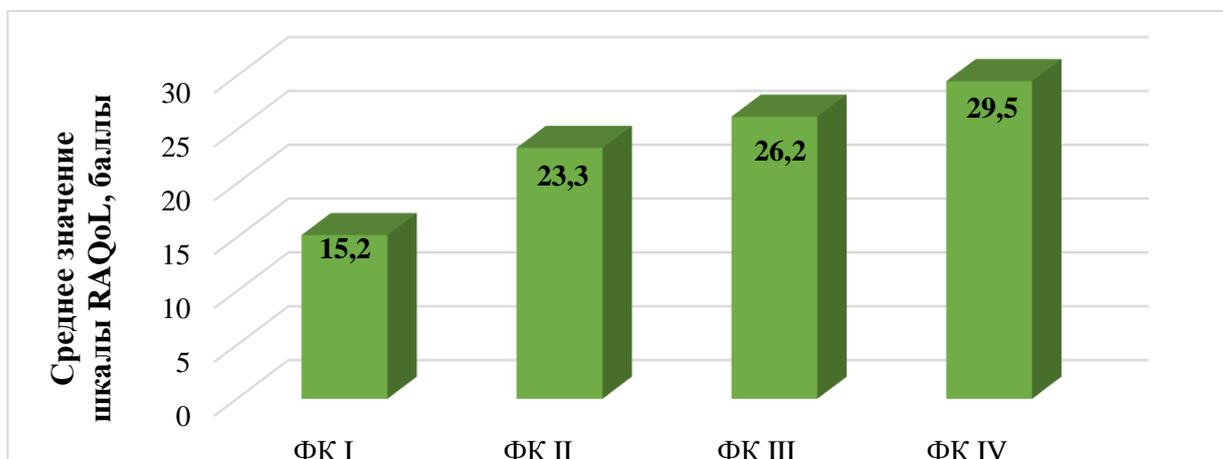
В целом анализ и оценка параметров КЖ у пациентов с активным развернутым РА свидетельствует о том, что прогрессирующий суставной синдром и практически постоянное присутствие хронического болевого синдрома отрицательно модифицируют все сферы повседневной деятельности пациента. В итоге ограничиваются физическая и функциональная деятельность,

ухудшаются социальные контакты и нарушается психологический статус больных. Все это свидетельствует о том, что РА ухудшая КЖ больных, представляется как тяжелое испытание для них.

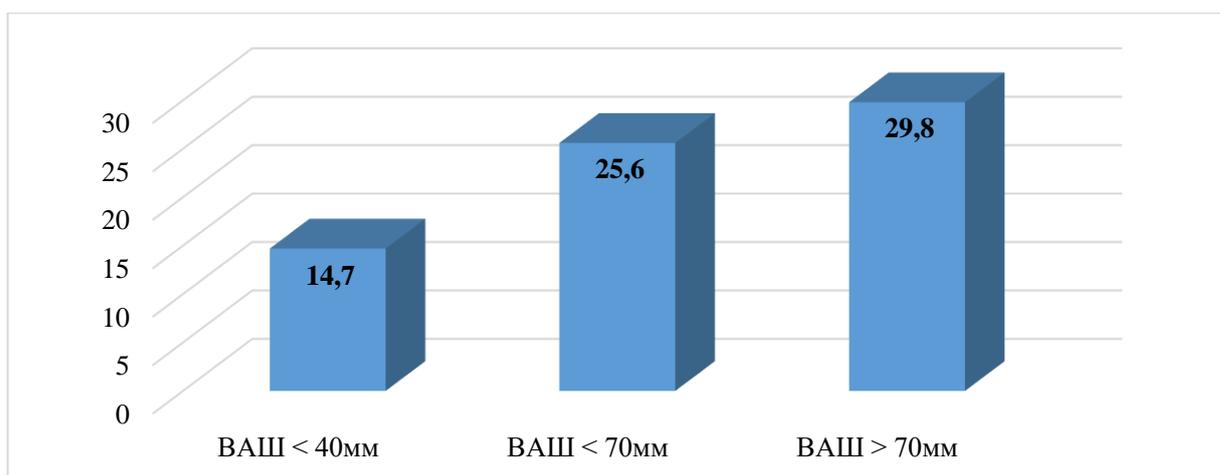
Наряду с общим опросником SF-36 с целью анализа и оценки КЖ пациентов с развернутым РА (исходно и далее в динамике) нами дополнительно применялся опросник RAQoL, который специально сконструирован и апробирован для использования у больных, страдающих РА, и включает в себя 30 достаточно простых вопросов-утверждений, на которых больной должен ответить «да» или «нет».

Результаты, полученные в ходе анализа и оценки качества жизни у пациентов с активным ревматоидным артритом в группах I и II, оказались следующими: а) балльная оценка КЖ по шкале RAQoL у больных I группы составляла в среднем  $24,3 \pm 1,8$  (в диапазоне от 6 до 30 баллов;  $p < 0,01$ ); б) у больных II группы -  $22,5 \pm 1,6$  балла (в диапазоне от 3 до 30 баллов;  $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты приводятся и в работах других авторов [6, 62, 177, 237], они свидетельствуют о значительном ухудшении КЖ у пациентов с активным развернутым РА (преимущественно у пациентов I группы).

Для определения факторов, оказывающих негативное влияние на КЖ у пациентов с развернутым РА, нами был проведен анализ параметров КЖ по опроснику RAQoL в зависимости: а) от ФК I-IV; б) от интенсивности хронического болевого синдрома по ВАШ (рисунки 4.11.- и 4.12).



**Рисунок 4.11. - Сопоставление пациентов с активным развернутым РА (n=77) с I-IV ФК по степени ухудшения КЖ**



**Рисунок 4.12. - Сопоставление пациентов с активным развернутым РА (n=77) в зависимости от интенсивности боли по ВАШ (мм) и степени ухудшения КЖ**

В реальной клинической практике врачи (ревматологи), которые курируют пациентов с РА, прежде всего, обращают внимание на активность заболевания, интенсивность болевого синдрома, выявление висцеральных проявлений РА и органных поражений, а также лабораторные данные. В итоге многие вопросы, связанные со снижением КЖ больных, остаются не замеченными. В связи с чем нами был осуществлен активный поиск дополнительных факторов, которые также имели участие к ухудшению КЖ пациентов с активным развернутым РА. Спектр идентифицированных нами дополнительных факторов, ухудшающих КЖ пациентов с активным развернутым РА представлены в таблице 4.3.

Данные, представленные в таблице 4.3, свидетельствуют о том, что наряду с активностью РА и функциональных ограничений – нарастание степени ФК (рисунки 4.11 и 4.12) другими немаловажными факторами, которые негативно влияют на КЖ пациентов, страдающих развернутым РА, являются: женский пол, постоянное присутствие хронического болевого синдрома, уровень тревожности, наличие висцеральных проявлений заболевания (с учетом «Мальма-критериев»), потеря трудоспособности (наличие инвалидности) и выраженная деформация суставов, а также уровень образования и наличие усталости.

**Таблица 4.3. - Спектр дополнительных факторов, ассоциирующих с ухудшением КЖ у пациентов с активным развернутым РА (n=77)**

Фактор		Балл по шкале RAQoL	p
Пол	Мужской (n=15)	16,0 [13,5-18,0]	<0,05
	Женский (n=62)	28,5 [25,0-32,0]	
РФ, «+», «-»	Серопозитивный (n=60)	14,5 [12,0-17,0]	<0,01
	Серонегативный (n=17)	30,0 [26,5-33,0]	
Висцеральные проявления	Нет (n=39)	16,5 [14,0-19,0]	<0,05
	Есть (n=38)	28,0 [25,5-30,0]	
Уровень тревожности	Балл по шкале Тейлора <20 (n=32)	15,5 [13,0-17,5]	<0,01
	Балл по шкале Тейлора >20 (n=45)	29,0 [26,5-32,0]	
Индекс тяжести РА	< 5 баллов (n=42)	18,0 [15,5-21,0]	<0,05
	> 5 баллов (n=35)	26,5 [23,0-30,0]	

По данным современных исследователей одним из наиболее распространенных коморбидных спутников у пациентов с РА, которые оказывают серьезное негативное влияние не только на КЖ, но и на продолжительность жизни пациентов являются ТДР [22, 115, 140, 149]. В этой связи нами в качестве клинического параметра, отражающего влияние РА как хронического постоянно прогрессирующего заболевания с неблагоприятными прогнозами, был выбран анализ и оценка уровня тревожности.

Нами в качестве основного инструмента с целью анализа и оценки уровня тревожности у обследованных пациентов с активным развернутым РА была избрана шкала тревоги Тейлора в модификации В.Г. Норакидзе [53, 122].

С целью анализа и определения уровня проявления тревоги по шкале Тейлора в модифицированном варианте В.Г. Норакидзе были протестированы все пациенты с активным развернутым РА I и II группы. В результате у больных I группы балльная оценка по данной шкале составила в среднем  $32,4 \pm 2,8$  балла, а у больных II группы -  $28,7 \pm 1,6$ . В целом результаты, которые были получены при тестировании пациентов с активным развернутым РА I и II группы с помощью шкалы тревоги Тейлора свидетельствуют о наличии высокого уровня тревожности у обследованных пациентов. При этом

суммарный балл по шкале Тейлора был несколько больше у пациентов I группы.

У пациентов с активным развернутым РА I группы балльная оценка из 10 возможных по дополнительной шкале лжи составила в среднем  $5,4 \pm 1,3$  балла, а во II группе -  $5,2 \pm 1,2$  баллов. Данные, полученные с помощью дополнительной шкалы лжи, свидетельствуют о наличии относительно невысокого уровня демонстративности у пациентов I и II группы.

При изучении уровня тревожности по балльной шкале Тейлора высокие показатели (выше 25 баллов) в I группе больных были отмечены в 56,3% случаев, а во II группе - в 49,9% случаев, при этом очень высокий уровень тревожности (более 40 баллов) в этих группах больных был установлен в 12,8% и 7,9% случаев, соответственно. Балльные оценки, соответствующие среднему уровню тревоги и ближе к высокому, в I группе наблюдались у 28,2% пациентов, во II группе - у 31,6% пациентов. Балльные оценки, соответствующие среднему уровню тревоги и ближе к низкому, отмечались у 15,4% пациентов I группы и у 18,6% пациентов II группы (таблица 4.4). При этом низкий уровень тревоги (балльные оценки ниже 5) среди больных обеих групп не был отмечен ни в одном случае.

**Таблица 4.4. - Результаты оценка уровня тревожности по шкале Тейлора у обследуемых пациентов с развернутым РА**

Уровень тревоги (баллы)	I группа (n=39)	II группа (n=38)	p
Низкий (0 – 5)	-	-	-
Средний с тенденцией к низкому (5 - 15)	6 (15,4)	7 (18,4)	>0,05*
Средний с тенденцией к высокому (15 -25)	11 (28,2)	12 (31,6)	>0,05
Высокий (25 - 40)	17 (43,5)	16 (42,1)	>0,05
Очень высокий (40 - 50)	5 (12,8)	3 (7,9)	>0,05**

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*с поправкой Йетса, \*\*по точному критерию Фишера)

Согласно полученным данным, у многих больных с длительным течением ревматоидного артрита отмечается высокий уровень тревоги, который также часто отмечается у больных с развернутым РА.

Для более глубокого исследования уровня тревожности у наблюдаемых нами больных мы изучили факторы, которые могут влиять на увеличение данного уровня у больных с длительным течением заболевания. В результате мы выявили ряд факторов, связанных с увеличением уровня тревожности (таблица 4.5).

**Таблица 4.5. - Спектр факторов, ассоциированных с тревожностью у пациентов с активным развернутым РА (n=77)**

Фактор		Балл по шкале Тейлора	P
Активность РА	DAS28<4,2 (n=41)	25,0 [22,5-28,0]	<0,01
	DAS28>4,2 (n=36)	36,5 [33,0-40,0]	
Висцеральные проявления	Нет (n=39)	23,5 [20,5-26,0]	<0,01
	Есть (n=38)	38,0 [34,0-42,0]	
ФК, I, II,III,IV	I - II (n=45)	24,0 [20,5-27,0]	<0,01
	III – IV (n=32)	37,0 [34,5-39,5]	
Давность РА	<5 лет (n=30)	36,5 [33,0-40,0]	<0,05
	> 5 лет (n=47)	25,0 [21,0-29,0]	
ВАШ	<50 мм (n=34)	23,5 [20,0-27,5]	<0,01
	> 50 мм (n=43)	37,5 [34,5-40,0]	
Наличие инвалидности	Нет (n=25)	23,5 [33,5-40,0]	<0,01
	Есть (n=52)	36,5 [32,5-44,0]	

Данные, представленные в таблице 4.5, свидетельствуют о том, что наряду с активностью РА и функциональными ограничениями – нарастание степени ФК, другими немаловажными факторами, которые негативно модифицируют психоэмоциональный уровень тревожности пациентов страдающими развернутым РА и способствуют повышению уровню тревожности у них являются: женский пол, постоянное присутствие хронического болевого синдрома, наличие висцеральных проявлений заболевания, особенно с высоким прогностическим рейтингом (так называемые «Мальме-критерии»), потеря трудоспособности (наличие инвалидности) и выраженная деформация суставов.

## **4.2. Комплексный анализ и оценка влияния активной контролируемой терапии на показатели, отражающие функциональное состояние, качество жизни и уровень тревожности пациентов с развернутым ревматоидным артритом**

На завершающем этапе настоящего исследования нами всесторонне были изучены и оценены характер изменений параметров, отражающих функциональное состояние, КЖ и уровень тревожности у пациентов с активным развернутым РА на фоне проведения активного контролируемого лечения с применением МТЖ и этанерцепта (группа тщательного контроля – I группа) и стандартного лечения (группа стандартного контроля – II группа).

Пациенты I группы, наряду НПВП (100%) и ГК (преимущественно в качестве «бридж-терапии» и интраартикулярно) в качестве БПВП принимали МТ перорально (%) и МТЖ в виде еженедельной подкожной инъекции (%). Спустя 3 месяца от начала активной терапии определенному числу пациентов I группы (которые не ответили на монотерапию МТ) дополнительно был назначен препарат из группы ГИБП – ЭТЦ в дозе 50 мг подкожно еженедельно. В тоже время все пациенты II группы, наряду НПВП (100%) и ГК (преимущественно в качестве «бридж-терапии» и интраартикулярно) в качестве БПВП принимали МТ перорально (100%). Пациентам II группы, которые к 3 месяцу наблюдения не ответили на монотерапию МТ, в качестве второго БПВП был назначен плаквенил в дозе 200 мг ежедневно.

Исходное значение и динамика интенсивности хронического болевого синдрома по ВАШ и общепринятых показателей общей активности РА (через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год) у больных I и II группы, представлены в таблицах 4.6 и 4.7.

Согласно приведенным в таблицах 4.6 и 4.7 результатам, после 3 месяцев активного лечения у большого количества пациентов с активным РА в обеих группах наблюдалась положительная динамика со стороны исследуемых показателей, характеризующих степень активности заболевания.

**Таблица 4.6. - Динамика интенсивности хронического болевого синдрома и общепринятых клинико-лабораторных показателей общей активности РА у пациентов I группы (n=39), Me [1q-3q]**

Показатель	До начала лечения	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
ВАШ, мм	85,0 [60,0;90,0]	30,0 [20,0;40,0]	15,0 [5,0;20,0]	<0,001
УС, мин	90,0 [60,0;180,0]	45,0 [30,0;90,0]	30,0 [15,0;60,0]	<0,001
ЧПС	16,0 [10,0; 20,0]	8,0 [4,0; 6,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ЧБС	22,0 [16,0;28,0]	10,0 [6,0; 12,0]	2,0 [1,0; 3,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	46,8 [34,0; 54,6]	25,0 [20,0;30,4]	18,0[14,0;25,4]	<0,001
DAS28, баллы (%)	>4,1 (100)	<2,6 (33,4)	<2,6 (43,7)	

**Примечание:** ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ЧБС – число болезненных суставов, ЧВС – Число воспаленных суставов, УС – утренняя скованность; p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками наблюдения (по ANOVA Фридмана)

**Таблица 4.7. - Динамика интенсивности хронического болевого синдрома и общепринятых клинико-лабораторных показателей общей активности РА у пациентов II группы (n=38), Me [1q-3q]**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	P
ВАШ, мм	75,0 [60,0;80,0]	30,0 [25,0;35,0]	20,0 [15,0;25,0]	<0,001
УС, мин	90,0 [60,0;160,0]	45[30,0;60,0]	30[20,0;45,0]	<0,001
ЧПС	14,0 [12,0; 18,0]	8,0 [4,0; 6,0]	4,0 [2,0; 6,0]	<0,01
ЧБС	24,0 [16,0;28,0]	10,0 [6,0; 12,0]	6,0 [4,0; 8,0]	<0,01
СОЭ, мм/час	42,6 [34,0; 52,0]	25,0 [20,0;34,0]	22,0[18,0;28,0]	<0,01
DAS 28, баллы (%)	>4,1 (100)	< 2,6 (15,8)	< 2,6 (21,1)	

**Примечание:** ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ЧБС – число болезненных суставов, ЧВС – Число воспаленных суставов, УС – утренняя скованность; p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками наблюдения (по ANOVA Фридмана).

На момент завершения данного исследования (спустя 12 месяцев от начала лечения) у многих больных I группы (в 84,8% случаев) и больных II группы (в 65,7% случаев) отмечались положительные изменения при сравнении с исходными данными в показателях оценки боли по шкале ВАШ и остальных клинико-лабораторных показателей.

Кроме этого, нами была изучена и оценена динамика функциональной активности пациентов I и II группы по опроснику HAQ, показателей КЖ по опросникам SF-36 и RAQoL, уровень тревожности по тесту Тейлора в модификации Норакидзе и индекс тяжести РА на фоне проводимой комплексной противовоспалительной терапии в интенсивном режиме согласно стратегии Т2Т (таблицы 4.8 и 4.9).

**Таблица 4.8. - Динамика изучаемых параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общую тяжесть заболевания у пациентов I группы – группа тщательного наблюдения (n=39), Me [1q-3q]**

Показатель	Исходное значение	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	p
HAQ, баллы	2,0 [1,5-3,0]	1,5 [1,0-2,0]	1,0 [0,5-1,5]	<0,01
RAQoL, баллы	24,0 [21,0-27,0]	13,0 [11,5-15,0]	9,5 [8,0-11,0]	<0,001
Уровень тревожности, баллы	32,5 [29,5-35,0]	21,5 [19,0-23,0]	10,0 [9,0-11,0]	<0,001
Индекс тяжести РА, баллы	8,5 [7,0-10,0]	5,0 [4,0-6,0]	2,0 [1,5-2,5]	<0,01

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками наблюдения (по ANOVA Фридмана)

**Таблица 4.9. – Динамические изменения показателей, характеризующих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общую тяжесть заболевания у пациентов II группы (со стандартным наблюдением, n=38), Me [1q-3q]**

Показатель	Исходное значение	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
HAQ, баллы	1,5 [1,0-2,0]	1,5 [1,0-1,5]	1,0 [0,5-1,5]	<0,05
RAQoL, баллы	22,5 [21,0-24,0]	16,5 [15,0-18,0]	12,5 [11,0-14,0]	<0,01
Уровень тревожности, баллы	29,0 [27,0-31,0]	21,0 [20,0-22,5]	16,5 [15,0-18,0]	<0,01
Индекс тяжести РА, баллы	7,0 [6,0-7,5]	5,0 [3,5-6,0]	4,0 [3,0-5,0]	<0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками наблюдения (по ANOVA Фридмана)

При анализе и оценке изменения в динамике параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общую тяжесть заболевания у пациентов I и II группы по опросникам HAQ и RAQoL, тесту Тейлора и ИТ на фоне активного противовоспалительного лечения наблюдалась четкая положительная тенденция к улучшению функциональной активности и КЖ пациентов, а также заметное снижение уровня тревожности и значения ИТ. Из данных, представленных в таблицах 4.8 и 4.9, следует, что наиболее значимые изменения были отмечены у больных I группы (с более тщательным мониторингом).

Также у наблюдаемых пациентов с развернутым РА нами было изучено КЖ в динамике по стандартизированным шкалам общепринятого опросника SF-36. Динамика стандартизированной шкалы опросника SF-36 у наблюдаемых пациентов представлена в таблицах 4.10 и 4.11.

**Таблица 4.10. – Динамические показатели оценки качества жизни у пациентов I группы по шкале SF-36 (n=39), Ме [1q-3q]**

<b>Опросник SF-36</b>	<b>Исходное значение</b>	<b>Спустя 1 год</b>	<b>P</b>
PF	31,0 [28,0-34,0]	44,5 [41,0-49,0]	<0,01
RP	37,0 [34,0-41,0]	48,5 [45,5-51,0]	<0,05
BP	34,0 [31,0-37,0]	46,0 [44,0-46,0]	<0,05
GH	34,5 [31,0-38,0]	47,0 [45,0-47,0]	<0,05
VT	37,5 [34,0-41,0]	51,5 [48,0-54,0]	<0,01
SF	38,0 [35,0-41,5]	52,0 [49,0-54,5]	<0,05
RE	36,0 [32,0-40,0]	49,0 [46,0-52,0]	<0,01
MH	37,5 [33,0-41,0]	53,0 [50,0-55,5]	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей (по T-критерию Вилкоксона)

Данные, представленные в таблицах 4.10 и 4.11, демонстрируют следующее: а) значительное улучшение КЖ пациентов I группы (группа тщательного наблюдения) спустя 12 месяцев от начала активного контролируемого лечения по принципу T2T по всей стандартизированной шкале опросника SF-36 при сравнении с исходными показателями; б) у больных II

группы (со стандартным мониторингом) положительные сдвиги всей стандартизированной шкале опросника SF-36 спустя 12 месяцев от начала терапии в традиционном стиле имеют менее выраженный характер по сравнению с данными полученными у пациентов I группы.

**Таблица 4.11. - Динамические показатели оценки качества жизни у пациентов II группы по шкале SF-36 (n=38), Me [1q-3q]**

<b>Опросник SF-36</b>	<b>Исходно</b>	<b>Через 12 мес</b>	<b>P</b>
PF	34,5 [28,0-34,0]	41,5 [38,0-45,0]	<0,01
RP	39,0 [36,0-42,5]	48,5 [45,0-52,0]	<0,01
BP	36,0 [32,5-39,0]	44,0 [42,0-46,0]	<0,05
GH	38,5 [35,0-41,5]	47,5 [45,0-50,0]	<0,01
VT	41,0 [38,0-44,0]	50,5 [48,0-53,0]	<0,01
SF	42,5 [38,0-46,0]	51,5 [48,5-55,0]	<0,05
RE	39,0 [36,0-42,0]	49,0 [46,0-52,0]	<0,01
MH	40,5 [36,5-44,0]	48,5 [46,0-51,0]	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей (по T-критерию Вилкоксона)

В современной практической ревматологии многие исследователи при мониторинге и оценке результатов эффективности современной фармакотерапевтической стратегии РА в реальной клинической практике, рекомендуют уделять большое внимание на динамику тех показателей, которые считаются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome – PRO) [200, 201, 253, 285]. В этом аспекте, данные представленные в литературе последних лет однозначно свидетельствуют о том, что международные общепринятые инструменты оценки КЖ пациентов с РА являются весьма чувствительными к изменениям состояния общего здоровья больных и они могут быть применены в качестве дополнительных параметров оценки эффективности активного лечения, особенно в рамках стратегии T2T [200, 201, 253, 285].

В связи с вышеизложенным нами был проведен сравнительный анализ и комплексная оценка динамики функциональной активности пациентов по опроснику HAQ, показателям КЖ по опроснику RAQoL, уровня тревожности

по тесту Тейлора и индекса тяжести РА у пациентов с активным развернутым РА в зависимости от характера ответа на проводимую активную терапию в динамике (через 6 мес и в момент завершения работы -спустя 12 мес от начала терапии). В ходе исследования, которое включало 77 пациентов с активным развернутым РА, мы разделили их на три группы в зависимости от того, достигли ли они целей современной фармакотерапии РА, определяемых как клиническая ремиссия и/или состояние низкой активности заболевания (таблицы 4.12, 4.13, и 4.14): а) Первая группа включала 23 больных, у которых клиническая ремиссия была отмечена после 12 месяцев лечения; б) Вторая группа состояла из 33 больных, у которых после 12 месяцев лечения отмечалась низкая активность заболевания; в) Третья группа включала 21 пациента, у которых через 12 месяцев лечения так и не наблюдалось достижение состояния НАЗ/клинической ремиссии.

**Таблица 4.12. - Динамика изучаемых параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общую тяжесть заболевания у пациентов I группы, достигших стадии клинической ремиссии (n=23), Me [1q-3q]**

Показатель	Исходное значение	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
HAQ, баллы	2,0 [1,5-2,5]	1,0 [0,5-1,5]	0,5 [0,0-0,5]	<0,001
RAQoL, баллы	23,5 [21,0-26,0]	10,5 [9,0-13,0]	5,5 [5,0-6,0]	<0,001
Уровень тревожности, баллы	30,0 [27,5-32,0]	14,0 [12,0-16,0]	5,0 [4,0-6,0]	<0,001
Индекс тяжести РА, баллы	8,5 [7,0-10,0]	4,0 [3,0-5,0]	2,0 [1,0-3,0]	<0,001

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Данные, представленные в таблицах 4.12 и 4.13, демонстрируют следующее: а) у пациентов 1 группы, которые к 12 мес терапии достигали конечной цели современной таргетной фармакотерапевтической стратегии РА (стратегии T2T) – состояния клинической ремиссии зарегистрировано статистически высоко достоверное улучшение всех параметров, отражающих

функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания по опросникам HAQ и RAQoL, теста Тейлора и ИТ (таблица 4.12). б) у пациентов 2 группы, которые к 12 мес терапии достигали альтернативный вариант конечной цели стратегии Т2Т – состояния НАЗ положительная динамика параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания имел менее яркий характер (таблица 4.13) по сравнению пациентов 1 группы.

**Таблица 4.13. - Динамика, изучаемых параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания у пациентов II группы (n=33) – пациенты достигшие состояния НАЗ, Me [1q-3q]**

Показатель	Исходное значение	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
HAQ, баллы	2,0 [1,5-2,5]	1,0 [0,5-1,5]	0,5 [0,0-1,0]	<0,01
RAQoL, баллы	23,5 [21,0-26,0]	13,0 [11,5-15,0]	8,5 [7,5-10,0]	<0,01
Уровень тревожности, баллы	30,0 [27,5-32,0]	18,5 [15,0-20,0]	9,0 [7,5-11,0]	<0,001
Индекс тяжести РА, баллы	7,5 [7,0-8,0]	4,5 [3,0-6,0]	3,0 [2,0-4,0]	<0,01

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками наблюдения (по ANOVA Фридмана)

В то же время у пациентов 3 группы, у которых несмотря на активную терапию к 12 мес лечения, так и не были достигнуты состояния НАЗ и/или клинической ремиссии наблюдалась противоположенная картина (таблица 4.14). В целом данные, представленные в таблице 4.14.- свидетельствуют об отсутствии положительной динамики в состоянии параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания в момент завершения работы (спустя 1 год от начала терапии). В целом у пациентов 3 группы уровень всех изучаемых параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания в момент завершения работы (спустя 1 год от начала лечения) практически соответствует исходному состоянию этих показателей.

**Таблица 4.14. - Динамика, изучаемых параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания у пациентов III группы (n=21) – пациенты, не достигшие состояния НАЗ/клинической ремиссии**

<b>Показатель</b>	<b>Исходное значение</b>	<b>Спустя 6 месяцев</b>	<b>Спустя 1 год</b>	<b>P</b>
HAQ, баллы	2,0 [1,5-2,5]	2,0 [1,5-2,0]	2,0 [1,5-2,0]	>0,05
RAQoL, баллы	24,0 [22,0-26,0]	22,0 [22,0-26,0]	23,0 [21,5-25,0]	>0,05
Уровень тревожности, баллы	31,5 [29,5-34,0]	29,0 [27,0-31,0]	30,5 [27,0-32,0]	>0,05
Индекс тяжести РА, баллы	9,0 [7,0-11,0]	8,0 [7,0-9,0]	8,5 [7,0-10,0]	>0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Таким образом, можно заключить следующее: а) у многих больных с развернутым РА, получавших длительное время терапию в традиционном стиле, отмечается достаточно высокий неблагоприятный функциональный исход, при этом в среднем спустя 10 лет от начала РА большинство пациентов, потеряв работоспособность, становятся функционально неполноценными и в итоге получают различные группы инвалидности; б) значительное ухудшение КЖ и повышенная тревожность являются достаточно характерной и отличительной чертой пациентов с активным развернутым РА; в) при достижении основной цели лечения согласно стратегии T2T – наступление стадии клинической ремиссии заболевания и/или НАЗ (особенно ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА наблюдаются положительные изменения в показателях оценки функционально - психоэмоционального состояния и КЖ у больных с длительным «ревматоидным анамнезом» в среднем более 5 лет.

## Глава 5. Обсуждение результатов исследования

В последние двадцать лет наблюдаются значительные достижения в изучении сложных и спорных аспектов, связанных с ревматоидным артритом (РА), что в определенных случаях может быть названо революционными. Тщательный анализ и оценка представленных в литературе последних лет данных свидетельствуют о том, что наиболее важными успехами в проблеме РА, как в теоретическом, так и практическом плане являются:

а) уточнение основных звеньев патогенеза заболевания и определение в нем роли провоспалительных цитокинов (в первую очередь ФНО-а и ИЛ-6) [91, 129, 242, 296, 308];

б) широкое использование классификационных критериев ACR/EULAR (2010) и улучшение возможности ранней диагностики [91, 129, 242, 296, 308];

в) выявление основных факторов либо индикаторов неблагоприятного прогноза, в том числе связанных с высокой распространённостью коморбидных и мультиморбидных заболеваний, прежде всего КВП и ТДР [1, 57, 101, 155, 261, 293];

г) появление в арсенале практикующих ревматологов инновационных препаратов симптоматического ряда, что особенно важно, синтетических БПВП, прежде всего инъекционных лекарственных форм МТ (методжект) и лефлуномид [19, 72, 113, 119, 166, 293];

д) разработка и широкое внедрение в практической ревматологии новой группы лекарственных препаратов, так называемых ГИБП [88, 128, 135, 163, 212];

е) принятие международных рекомендаций «Лечение до достижения цели» [28, 50, 114, 283, 285].

Современная фармакотерапевтическая концепция РА – стратегия Т2Т за короткий промежуток времени (за период 2010 – 2016 гг.) получила одобрение мирового ревматологического сообщества. Согласно современным исследованиям в основе повсеместного признания основных принципов стратегии Т2Т, лежат следующие положения. С одной стороны, в стратегии

T2T аккумулированы и нашли свое отражение научные достижения последних лет в сложных вопросах, касательно РА, и богатый практический опыт ведения таких больных [64,165,315,324]. С другой стороны, основные принципы данной стратегии широко инкорпорированы в национальных регистрах и рекомендациях ведущих стран мира по лечению РА [131,264,276].

В стратегии T2T ранняя агрессивная терапия (в пределах возможностей) с активным использованием традиционных БПВП (в первую очередь МТ в различных лекарственных формах) и ГИБП, тесный союз ревматолога и пациента считаются ключевыми компонентами [182,315,317].

Однако, как справедливо отмечают ряд современных исследователей в проблеме РА по-прежнему имеют место дискуссионные вопросы, наличие которых создает серьезные трудности для широкого внедрения стратегии T2T в практическую ревматологию в том числе: а) имеющиеся трудности в ранней диагностике РА, оптимальной оценке степени активности патологии и точного определения стадии клинической ремиссии, прежде всего касательно ее отдельных подвидов (стабильная «sustained» и глубокая «deep»); б) недостаточная приверженность многих больных к проводимой терапии; в) высокая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний, прежде всего КВП и ТДР; г) высокая стоимость как ГИБП, так и ряда препаратов из группы БПВП, прежде всего инъекционных форм МТ (методжект) и лефлуномид (элафра, арава); д) практическая неизученность влияния активной терапии в рамках стратегии T2T на PRO – параметры, оцениваемые самим пациентом (интенсивность хронического болевого синдрома по ВАШ, КЖ, функциональная активность и др.) [52, 57, 154, 279, 321].

С учетом вышеизложенного мы изучили результаты, которые были получены в процессе сравнительного анализа и оценки: а) эффективность комбинированного применения МТ в различных лекарственных формах (перорально и подкожно) и ЭТЦ в интенсивном режиме в условиях тщательного мониторинга эффективности и переносимости (в рамках стратегии

T2T) у пациентов с ранним и развернутым РА в течении 12 мес.; б) влияние комбинированного применения МТ в различных лекарственных формах и ЭТЦ в интенсивном режиме согласно стратегии T2T на PRO – параметров, оцениваемых самим пациентом: функциональной активности, КЖ, интенсивности хронического болевого синдрома по ВАШ и уровень тревожности.

С учетом вышеизложенных задач, целью настоящего исследования было изучение и оценка эффективности влияния комбинированного применения МТ в различных лекарственных формах (перорально и инъекции в интенсивном режиме согласно стратегии «Лечение до достижения цели») на клинико-лабораторные показатели степени активности РА и параметры PRO.

Всего были обследованы 28 пациентов с достоверным ранним РА согласно критериям ACR/EULAR (2010) и 77 пациентов с достоверным активным развернутым РА согласно критериям ACR (1987). Все включенные в исследование больные отвечали требованиям включения и исключения, которые были установлены перед проведением данного исследования.

Эффективное применение стратегии T2T в практической ревматологии указывает на необходимость максимально ранней диагностики РА и раннего начала активного и/либо агрессивного лечения (по мере возможности) с активным участием самого больного и оценка коморбидного фона заболевания [58, 64, 66, 106, 165, 191].

В связи с чем на первом этапе данного исследования мы последовательно изучили и оценили следующее: а) эффективность применения классификационных критериев ACR/EULAR (2010) на практике; б) приверженность пациентов с развернутым РА к терапии БПВП (ретроспективный анализ); в) спектральный анализ и распространенность коморбидных заболеваний у пациентов с активным развернутым РА (n=77).

В процессе подбора больных и их включения в исследование нами была сформулирована группа пациентов с ранним РА (n=28) с продолжительностью

«ревматоидного анамнеза» менее 12 месяцев, и у которых заболевание впервые было диагностировано в нашей клинике.

С учетом приведенных в литературе основных положений новых классификационных критериев [50, 51, 81], с целью ранней диагностики РА в дебютном этапе заболевания нами был разработан многокомпонентный и поэтапный «диагностический сценарий».

Основными направлениями в плане верификации раннего РА в нашей работе являлись а) активный поиск и идентификация воспаленных и/или упорно болезненных суставов, прежде всего среди ПФ, ПМФ и ПФ суставов стопы; б) анализ и оценка степени позитивности обследованных пациентов по РФ и АЦЦП; в) определение продолжительности «ревматоидного анамнеза» с момента установления синовита того или иного сустава (или группа суставов); г) тщательный анализ и оценка значения «показателей острой фазы» воспаления (исключительно СОЭ и СРБ).

Наряду с вышеизложенным, нами с учетом данных, представленных в литературе последних лет [28, 51, 116, 131] дополнительно были проведены: а) тщательное изучение анамнестических данных; б) активный поиск висцеральных проявлений РА в дебюте заболевания (в том числе с учетом анамнеза); в) оценка состояния теста «поперечного сжатия»; г) тщательный анализ результатов полученных при АСГ. На заключительном этапе, диагноз раннего РА устанавливался нами, как и другие авторами [51, 64, 116, 131], у тех пациентов, которые смогли набрать не менее 6 баллов (при максимальных 10 баллах) по основным компонентам, приведенным в классификационных критериях ACR/EULAR (2010).

Итоговые результаты нашей работы по оценке эффективности применения классификационных критериев ACR/EULAR (2010) на практике совпадают с данными других авторов [13, 116, 251]. При этом установлено, что в окончательной верификации диагноза раннего РА наибольшую значимость приобретают такие факторы, как: а) раннее вовлечение в патологический процесс значительного количества суставов (от 4 до 10), в первую очередь ПФ,

ПМФ и ПФ суставов стопы; б) позитивность пациентов по РФ и АЦЦП, особенно с высокой позитивностью по АЦЦП; в) продолжительное повышение уровня СОЭ и СРБ (особенно определение содержания СРБ с помощью современных методов, в том числе с помощью латекс-агглютинации); г) стойкость выявленного суставного синдрома.

Нами в процессе активного поиска дополнительных клинико-инструментальных данных, которые могли бы приобрести диагностическую ценность на дебютном этапе РА у определенного числа пациентов было установлено: а) наследственная предрасположенность к РА (у 32, % обследованных лиц); б) эпизоды вялотекущих синовитов периферических суставов (прежде всего мелких суставов кистей рук и коленных суставов) в анамнезе (у 39,3%); в) позднее обращение к ревматологу (у 64,3%); г) самолечение и бесконтрольный прием НПВП (у 78,5%); д) наличие субклинического синовита коленного сустава по данным АСГ (у 24,9%); е) положительность теста «поперечного сжатия» (у 42,8%). Аналогические результаты ранее были представлены в работах других современных исследователей [13, 116, 222, 251, 298].

В целом полученные нами результаты и многочисленные данные, представленные в работах других исследователей [64, 116, 246, 251, 258], свидетельствуют, с одной стороны, о высокой специфичности и чувствительности классификационных критериев ACR/EULAR (2010) в диагностике РА на дебютном этапе патологии, а с другой, о достаточно высоком вкладе анамнестических данных, своевременном обращении к ревматологу, положительность теста «поперечного сжатия» и данные АСГ периферических суставов (особенно коленных суставов) в обосновании диагноза раннего РА.

В сложных вопросах, связанных с проблемой активного внедрения стратегии T2T в практическую ревматологию, наряду с общеизвестными трудностями в ранней диагностике РА, другим не менее важными фактором у пациентов с развернутым РА является высокая распространенность

коморбидных и/или мультиморбидных патологических спутников [63, 71, 74, 207]. Установлено, что присутствие коморбидных заболеваний, прежде всего КВП и ТДР [27, 133, 234, 259, 265, 303], с одной стороны, вносит существенный вклад в отрицательную модификацию течения и исходов заболевания, а с другой, диктует необходимость существенного пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом [100, 102, 113, 278, 286].

В этой связи у пациентов с активным развернутым РА перед применением активного контролируемого лечения (согласно стратегии T2T) нами был осуществлен активный поиск и спектральный анализ распространенности коморбидных патологических состояний.

Результаты, которые нами были получены в процессе активного поиска и идентификации возможных коморбидных заболеваний у пациентов с активным развернутым РА свидетельствуют о наличии по меньшей мере одного, а в большинство случаев более одного коморбидного спутника (у 56,8% обследованных пациентов), что в целом согласуется с данными других исследователей [58, 90, 110, 301, 310]. В целом полученные нами в процессе активного поиска, спектрального анализа и распространенности коморбидной патологии у пациентов с активным развернутым РА согласуются с литературными данными [15, 17, 101, 121, 153] и свидетельствуют о том, что наиболее распространенными коморбидными спутниками у пациентов данной категории являются: а) КВП, преимущественно коронарогенного генеза; б) АГ и МС, а также отдельные его компоненты; в) заболевания проксимальных отделов ЖКТ, в первую очередь, в рамках «НПВП-синдрома»; г) патология органов дыхания и почек, которые были зарегистрированы у небольшого числа пациентов.

В современной фармакотерапевтической концепции РА - стратегии T2T одним из важнейших принципов является активное участие самого больного в лечебном процессе и уровень его комплаентности к лечению [13, 96, 184]. В связи с чем на первом этапе настоящего исследования нами также была всесторонне проанализирована и оценена приверженность пациентов с

развернутым РА к лечению БПВП на амбулаторном этапе (ретроспективно - до момента включения больных к данному исследованию).

Полученные нами результаты показали, что из общего числа обследованных нами больных с активным развернуты РА (n=77) лишь 35 (44,5%) пациентов на амбулаторном этапе получали БПВП, в основном сульфасалазин – 10, багеда (лефлуномид) – 12, делагил – 4 и плаквенил – 9, что в целом в корне противоречит современным взглядам на фармакотерапию РА.

Согласно современным рекомендациям объективная оценка приверженности пациентов с РА к лечению, прежде всего к длительному приему традиционных БПВП диктует необходимость последовательного решения следующих задач: а) тщательное изучение анамнеза; б) активный и целенаправленный поиск необходимых данных в медицинских документах пациентов; в) общая и многоплановая информация о приеме основных классов противовоспалительных препаратов: длительность приема, дозировка, эффективность, побочные эффекты, причины отмены [64, 131].

Учитывая представленные выше рекомендации, с целью определения степени приверженности пациентов с развернутым РА к лечению БПВП (кроме МТ) были проанализированы и оценены результаты, которые были получены в ходе их активного поиска. После критического анализа и оценки полученных данных и с учетом современных рекомендаций [13, 64, 131] нами были идентифицированы отдельные степени приверженности пациентов с развернутым РА к лечению БПВП следующим образом: а) пациент был классифицирован как приверженный к лечению, в том случае когда он принимал рекомендованный препарат из группы БПВП не менее 80% времени, с момента начала приема препарата до его включения в настоящее исследование; б) если указанное время составляло менее 80%, то пациент был признан как частично приверженным.

При анализе и оценке состояния приверженности пациентов с развернутым РА к лечению БПВП на амбулаторном этапе (до момента их включения в данное исследование) нами, как и другими авторами [13, 64], было

установлено, что наиболее отличительной чертой пациентов данной категории являлось присутствие у них низкой приверженности к лечению препаратов базисного ряда, которое имело место у 74,8% обследованных больных и эти пациенты были признаны как частично приверженные. Из общего числа пациентов с развернутым РА (n=77) лишь 14, 2% больных были идентифицированы как приверженные к длительному приему БПВП на амбулаторном этапе (до момента включения данной категории больных к настоящему исследованию). Среди пациентов с ранним РА количество больных, которые несмотря на рекомендации ревматологов по различным причинам вовсе не принимали синтетические препараты базисного ряда на амбулаторном этапе составило 11,0 %, и эти пациенты были признаны как первично не приверженные к лечению БПВП.

В соответствии с дизайном данного исследования и характером проводимой интенсивной терапии (в рамках стратегии "Лечение до достижения цели"), мы выделили три группы пациентов: а) пациенты с ранней формой ревматоидного артрита (в исследовании n=28); б) пациенты с развернутой формой ревматоидного артрита (в исследовании n=77), которых мы разделили на две отдельные группы в зависимости от характера и интенсивности применяемого лечения: I группа (n=39) - группа тщательного мониторинга; II группа (n=38) - группа со стандартным режимом наблюдением.

Среди 105 пациентов, которых мы исследовали, наблюдается превалирование женщин средней возрастной категории; у большинства пациентов серологические тесты на РФ и АЦЦП являлись положительными; длительность течения заболевания у многих больных превышает 10 лет с превалированием высокой активности заболевания, по рентгенологической классификации установлена II и III стадии заболевания, что указывает на наличие выраженных структурных изменений в суставах. Также у 44,8% из них наблюдались системные проявления болезни, а у 52,3% сопутствующие заболевания (у 52,3%).

В процессе лечения и наблюдения обследованных больных с целью мониторинга активности РА и оценки эффективности проводимой терапии применялись: а) общепринятые клинические и лабораторные параметры, характеризующие активность заболевания (УС, ВАШ, ЧБС, ЧВС, СОЭ, СРБ); б) международные индексы DAS28, SDAI и ПВА; в) критерии ACR 20/50/70%.

В процессе мониторинга активности РА и оценки результатов применяемого лечения нами были определены первичные и вторичные «конечные точки» следующим образом: а) первичными «конечными точками» эффективности терапии являлись 20% улучшение по критериям ACR и достижение состояния НАЗ по индексу DAS28 через 3 месяца от начала лечения; б) вторичными «конечными точками» к 12 месячному сроку от начала терапии являлись: 70% улучшение согласно критериям ACR, динамические изменения активности ревматоидного процесса по показателям DAS28, SDAI, ПВА и HAQ, а также улучшение показателей оценки качества жизни и уровня тревоги у наблюдаемых больных.

Среди больных с РА II степени у 46,4% пациентов из группы с ранним РА, а также у 38,3% больных с развернутым РА (38,3%) из числа БПВП перорально применялся метотрексат с исходной дозировкой по 7,5 мг в неделю с последующим (каждые 7-21 дней) увеличением дозировки до 20-25 мг в неделю (что зависело от степени переносимости лекарственного средства). У пациентов с высокой активностью РА III степени в данных группах (53,6 и 61,7% соответственно) в качестве первого базисного противовоспалительного препарата подкожно применяли инъекционную форму метотрексата – методжект – МТЖ (немецкой фирмы MEDAC). Данный препарат на начальных этапах лечения также назначался в дозировках по 7,5 мг в неделю с последующим (каждые 7-21 дней) увеличением дозировки до 20-25 мг в неделю (что зависело от степени переносимости лекарственного средства). Все пациенты как с умеренной, так и с высокой активностью РА спустя сутки после приема МТ и препарата МТЖ с целью минимизации побочных эффектов регулярно принимали фолиевую кислоту в дозировках по 5 мг в неделю. Всем

больным из 2-ой группы с развернутым ревматоидным артритом с учетом степени выраженности воспалительного процесса в качестве базисного противовоспалительного препарата первоначально назначался МТ в начальных дозировках по 7,5 мг с последующим (каждые 7-21 дней) увеличением дозировки до 20-25 мг в неделю (что зависело от степени переносимости лекарственного средства).

Согласно современным рекомендациям и основным принципам стратегии Т2Т пациенты обследовались регулярно каждые 3 мес и в зависимости от полученных результатов терапевтические мероприятия подвергались соответствующей коррекции.

Спустя 90 дней от начала терапии при достижении целевого результата применения стратегии Т2Т - низкая активность патологии / ремиссия, исследуемые больные всех наблюдаемых групп продолжали принимать монотерапию МТ или МТЖ. В случаях отсутствия достижений состояния НАЗ/ремиссии путем проведения врачебного консилиума и согласия пациентов решался вопрос о соответствующей коррекции терапии – смене лечения или продолжении прежнего курса. В итоге через 3 мес от начала проведения лечения все исследуемые больные наблюдаемых групп были подразделены на две отдельные группы: а) больные, у которых в результате проведения монотерапии МТ и МТЖ наблюдалось достижение целевого результата - состояния НАЗ/ремиссии в моновиде, и продолжали прежнее лечение; б) больные с отсутствием эффекта от применения монотерапии указанными препаратами.

У больных с ранним РА и у больных I группы с развернутым РА (тщательного мониторинга) с отсутствием ожидаемого эффекта спустя 3 месяца наблюдения (в 46,4% и 52,5% случаев, соответственно) осуществлялся перевод терапии на комбинированный режим. В качестве второго препарата этим категориям больным был назначен ЭТЦ (Altebre1, Иран) в дозе 50 мг подкожно еженедельно. В то же время больным из II группы с развернутым РА (с традиционным мониторингом), не ответившим на монотерпию МТ (в 65,8%

случаев), к терапии был добавлен второй препарат из группы БПВП – плаквенил в дозе 200 мг/сут.

Всем больным из наблюдаемых групп (n=105) в качестве первой терапевтической линии (до решения вопроса о приеме БПВП) был назначен прием различных препаратов из группы НПВП в режиме по мере необходимости с учетом степени эффективности базисного лекарственного средства. Назначение ГК впервые в виде «бридж-терапии» применялось у 24,95% больных с ранним РА, у 30,7% больных из 1-ой группы с развернутым РА и 23,6% больных из 2-ой группы с развернутым РА, у которых имели место высокоактивные формы РА и индикаторы неблагоприятного прогноза.

Во время 1-го визита пациентов в клинику – спустя 3 месяца от начала проведения интенсивного противовоспалительного лечения отмечалось снижение всех изучаемых показателей, которые характеризуют степень активности заболевания у больных с ранним РА (таблица 3.2). При 1-м контрольном осмотре у 53,6% больных с ранним РА отмечалось достоверное ( $p < 0.05-0,01$ ) снижение как со стороны клинических показателей активности заболевания (УС, ВАШ, ЧБС, ЧВС), так и со стороны острофазовых показателей (СОЭ, СРБ). В дальнейшем как монотерапия МТ в различных лекарственных формах, так и в сочетании с этанерцептом у пациентов с ранним РА способствовали прогрессивной и статистически достоверной ( $p < 0.01-0,001$ ) регрессии изучаемых клинико-лабораторных показателей, отражающих степень активности патологии, о чем ранее сообщали другие исследователи [13, 64, 106, 112, 158].

В момент завершения исследования у 92,8% пациентов с ранним РА значения УС, показатели интенсивности боли по шкале ВАШ, ЧБС, ЧВС, показатели СОЭ и уровень СРБ практически были сопоставимыми с данными группы контроля. Аналогичные результаты ранее были продемонстрированы в работах ряда современных исследователей [13, 64, 158, 168, 191].

В то же время в отличие от пациентов группы тщательного наблюдения у пациентов группы традиционного наблюдения (пациенты с развернутым РА II

группы) динамика исследуемых клинико-лабораторных показателей активности РА (УС, ВАШ, ЧБС, ЧВС, СОЭ, СРБ) на фоне монотерапии МТ и МТ в сочетании с плаквенилом на всех этапах наблюдения имел менее выраженный характер. У большинства пациентов группы традиционного наблюдения статистически значимые ( $p < 0,05-0,01$ ) сдвиги со стороны клинико-лабораторных параметров активности РА были зарегистрированы в момент завершения работы (спустя 12 мес от начала терапии), что согласуется с данными, представленными в литературе последних лет [13, 14, 72, 112, 114].

В ходе изучения результатов применения активного контролируемого лечения у больных с ранним и развернутым РА I группы с учетом с одной стороны, ключевой роли гиперпродукции ФНО-а и ИЛ-6 в патогенезе РА, а с другой, - применение МТ/МТЖ в сочетании с ЭТЦ (ингибитора ФНО-а) в лечении указанных пациентов, нами на следующем этапе проводилась оценка изменения в динамике наблюдения показателей цитокинов, а также показателей гуморального и ряда параметров клеточного иммунитета. Аналогичные исследования проводились и другими авторами [114,120,159,197].

В целом результаты, которые были получены при сравнительном анализе и оценке влияния активной противовоспалительной терапии с применением МТ в различных лекарственных формах и ЭТЦ на содержание провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и параметров гуморального и клеточного иммунитета (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) согласуются с данными других авторов [5,13,64,114] и свидетельствуют о том, что наиболее существенные положительные и статистически достоверные ( $p < 0,01-0,001$ ) сдвиги изучаемых иммунологических показателей наблюдаются у пациентов принимавших МТЖ в виде монотерапии или в сочетании с ЭТЦ.

У обследованных пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы нами на фоне проводимой дифференцированной терапии с применением препаратов симптоматического ряда, МТ в различных лекарственных формах, плаквенила и ЭТЦ была проанализирована и оценена общая активность РА в динамике (через 3, 6 и 12 мес) по международным индексам DAS28, SDAI и

ПВА. Исходные значения индексов DAS28, SDAI и ПВА у всех обследованных нами пациентов с ранним РА (n=28) и с развернутым РА (n=77) указывали на то, что степень активности патологии являлась умеренной либо высокой.

У подавляющего большинства пациентов группы тщательного наблюдения и у значительной части пациентов группы традиционного наблюдения на фоне проводимого лечения наблюдалось прогрессивное и статистически значимое снижение активности заболевания по индексам DAS28, SDAI и ПВА. В целом у пациентов с ранним и развернутым РА I группы на фоне активной терапии в традиционном стиле по всем группам (наиболее ярко у пациентов с ранним РА и менее выраженное у пациентов группы традиционного наблюдения) было зарегистрировано прогрессивное и статистически значимое ( $p < 0,05-0,001$ ) значение индексов DAS28, SDAI и ПВА. Аналогичные данные приводятся и в работах других авторов [64, 106, 114, 119].

Помимо широко используемых инструментов для отслеживания активности ревматоидного артрита (клинико-лабораторные показатели и индексы DAS28, SDAI и ПВА), в ходе нашего исследования оценивались общие результаты систематического и активного мониторинга противовоспалительной терапии, в соответствии со стратегией "Лечение до достижения цели". Для достижения этой цели мы использовали современные синтетические препараты, такие как метотрексат в разных формах и плаквенил, совместно с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Мы оценивали результаты наших пациентов с ранним и развернутым активным ревматоидным артритом, так же, как и в исследованиях других авторов [13, 38, 138, 226, 241]. Мы использовали следующие методы:

а) Критерии ACR 20/50/70%, которые позволяют оценить общее улучшение клинических и лабораторных показателей активности ревматоидного артрита у пациентов.

б) Мы анализировали, сколько пациентов достигли клинической ремиссии в соответствии с критериями ACR/EULAR 2011 года.

в) Также мы определяли среднее количество пациентов в каждой группе, которые перестали принимать НПВП после 12 месяцев активной терапии.

Наши исследовательские результаты дополняют выводы, полученные в работах других специалистов [64, 114, 241, 243, 258]. Они подтверждают, что у больных с ранней формой ревматоидного артрита наблюдаются более выраженные положительные изменения со стороны клинических и лабораторных показателей, характеризующих степень активности заболевания по критериям ACR 20/50/70%. Эти изменения также выражаются более положительной динамикой по сравнению с пациентами с развернутой формой РА, второй группы (с традиционным методом мониторинга). По окончании активной терапии в течение 12 месяцев сравнительный положительный ответ у больных с ранним и развернутым РА обеих групп был следующим: среди больных с ранним РА уровни 50% и 70% улучшения были зарегистрированы в 32,3% и 60,7% случаев, тогда как среди больных с развернутым РА I группы достижение этих уровней отмечалось в 41,1% и 43,7%, соответственно, а среди больных с развернутым РА II группы - в 44,7% и 21,1%, соответственно (рисунок 3.6.-). В целом исследование показало, что на всех этапах лечения у больных с ранним РА ответ по критериям ACR 20/50/70% был стабильно более высоким и значимым, чем у пациентов с развернутым РА I и II групп. Таким образом, ранняя стадия РА является тем важнейшим критическим периодом, когда активная/агрессивная фармакотерапевтическая интервенция, особенно в рамках стратегии T2T, позволяет оказать положительное влияние на течение заболевания [114, 241, 273, 298, 299].

В последние годы многие исследователи в качестве дополнительного критерия в оценке эффективности проводимой терапии у больных ревматического профиля в т.ч. у пациентов с РА рекомендуют применение положительной динамики в приеме НПВП вплоть до их отмены [8, 38, 50, 92, 165].

На начальном этапе исследования (в момент включения в данное исследование все наблюдаемые пациенты как с ранним, так и с развернутым РА

принимали различные препараты из группы НПВП (чаще всего (нимесулид, мелоксикам, диклофенак) в общепринятых дозах ежедневно - в режиме постоянного приема.

Полученные нами в этом аспекте результаты дополняют и расширяют данные других современных исследователей [65, 114, 258, 290, 302] и свидетельствуют о том, что у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы положительная динамика в потребности пациентов к НПВП непосредственно отражает степень эффективности БПВП и ГИБП. В целом у обследованных пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы исходно и в динамике – через 12 мес терапии с применением современных синтетических БПВП (МТ в различных лекарственных формах и плаквенил) в виде монотерапии или в сочетании с ГИБП структура и режим приема НПВП в динамике приобрели характерные отличительные особенности. В итоге в момент завершения настоящего исследования (спустя 12 мес с начала активной противовоспалительной терапии) среди пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы количество больных, которые прекратили прием НПВП составило 60,7, 43,7 и 21,1% соответственно.

В современной фармакотерапевтической концепции РА – стратегия Т2Т достижение состояния клинической ремиссии является конечной целью лечения заболевания [184, 191, 283, 297]. В особо тяжелых и резистентных формах РА в качестве альтернативного варианта достижения стойкой НАЗ считается конечной целью стратегии Т2Т [225, 296]. Последние годы были получены весьма обоснованные данные, наличие которых свидетельствуют о том, что именно достижение и длительное сохранение состояния клинической ремиссии у больных РА создает реальные предпосылки для снижения риска потери трудоспособности и улучшения КЖ пациентов, а с другой, - увеличение продолжительности жизни больных (хотя бы до популяционного уровня), в первую очередь за счет минимизации риска развития коронарогенных ССО [134, 208, 262, 290].

В современной ревматологии объектом интенсивного изучения является понятие «стойкой – стабильной или глубокой» ремиссии - (стабильной – «sustained», глубокой – «deep») [84, 105, 173]. В этом плане многие исследователи в своих работах активно ведут поиск и идентификацию факторов, наличие которых, с одной стороны, считается предикторами достижения стойкой (sustained) ремиссии, а с другой, - свидетельствуют о резистентности РА к проводимой противовоспалительной терапии (так называемый - «рефрактерный РА») [5, 84, 211, 223, 268, 304].

В 2011 г. эксперты ACR и EULAR опубликовали новое определение ремиссии РА и параллельно представили новые совместные критерии, направленные на верификацию состояния клинической ремиссии у пациентов данной категории [300], наличие которого считается обоснованным, если избранные авторами параметры на фоне проводимой активной терапии достигают следующего состояния: значение SDAI <3,3, ЧБС < 1, ЧВС < 1, уровень СРБ < 1мг/л [300].

На фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии с применением препаратов симптоматического ряда, БПВП (МТ в различных лекарственных формах, плаквенил) и ГИБП в рамках стратегии Т2Т на завершающем этапе исследования (спустя 12 мес с начала терапии) у обследованных пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы нами с помощью критериев EULAR и ACR в 2011 г. был осуществлен сравнительный анализ и оценка достижения конечной цели стратегии Т2Т – состояния клинической ремиссии или альтернативной цели терапии – состояния НАЗ.

Итоговые результаты настоящего исследования показали, что в момент завершения (через 12 месяцев) частота (%) достижения состояния НАЗ/ремиссии по критериям EULAR и ACR в 2011 г. у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы выглядело следующим образом: а) у пациентов с ранним РА – 24,9 и 53,6% соответственно; б) у пациентов с развернутым I группы – 35,9 и 38,6% соответственно; в) у пациентов с развернутым РА II группы – 39,5 и 15,8% соответственно. Аналогичные данные по числу

достижения состояния клинической ремиссии (%) у пациентов с активными формами РА спустя 12 мес от начала активной контролируемой терапии с применением МТ/МТЖ в сочетании с вторым БПВП (плаквенилом) и ГИБП (ЭТЦ) в рамках стратегии T2T были представлены в итоговых результатах Российского исследования РЕМАРКА, а также в многочисленных других клинических исследованиях [106, 109, 112, 118, 119, 280].

С учетом исключительной роли так называемым «стойкой – стабильной или глубокой» ремиссии - (стабильной – «sustained», глубокой – «deep») в таргетном улучшении не только отдаленных исходов РА, но и жизненного прогноза больных [84, 105, 173] в заключительной части данной работы нами были осуществлены: а) обоснование состояния стабильной («sustained») ремиссии; б) идентификация факторов, наличие которых являлись «предикторами» последующего формирования состояния стабильной («sustained») ремиссии; в) поиск факторов, присутствие которых создают серьезные препятствия для достижения состояния стабильной («sustained») ремиссии.

Согласно современным рекомендациям [84, 105, 173, 208, 211] и с учетом полученных нами результатов, состояния стабильной («sustained») ремиссии у пациентов с РА мы обосновали на основании следующих факторов: а) индукция состояния клинической ремиссии (по критериям EULAR и ACR в 2011 г.) в самые ранние сроки активной контролируемой терапии – спустя 3 мес от его начала; б) его стойкий и продолжительный характер – в нашей работе более 6 мес, несмотря на отмену не только препаратов симптоматического ряда (НПВП и ГК), но и определенной деэскалации еженедельной дозы МТ/МТЖ.

На основании комплексного анализа и оценки ведущих клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА, характера «ответа» на проводимой терапии и продолжительной сохранности (не менее 6 мес) у пациентов состояния стойкой ремиссии нами были идентифицированы следующие факторы или «предикторы» последующего развития стабильной («sustained») ремиссии: а) назначение МТЖ с быстрой эскалацией дозы

препарата до 20-25 мг/нед, в пределах "окна возможности"; б) комбинированный прием МТЖ и ЭТЦ (начиная с 3 мес терапии); в) ранее (начиная с 3 мес лечения) и прогрессивная регрессия концентрации ФНО-а, ИЛ-6, РФ и АЦЦП на фоне активной /агрессивной терапии; г) удовлетворительный уровень приверженности пациентов к терапии БПВП и ГИБП; д) отсутствие у пациентов серьезных коморбидных спутников, прежде всего КВП, ТДР и патологии легких. Идентифицированные нами «предикторы» последующего развития стабильной («sustained») ремиссии у пациентов активным РА по основным позициям совпадают с данными, представленными в литературе последних лет [84, 105, 173, 211, 223, 262].

Мы так же, как и другие ученые [84, 105, 173], наряду с идентификацией факторов или «предикторов» последующего развития стабильной («sustained») ремиссии у пациентов с активным РА на фоне активной контролируемой терапии вели целенаправленный поиск тех факторов, наличие которых наоборот - создают серьезные препятствия для достижения состояния стабильной («sustained») ремиссии. Полученные нами в этом аспекте результаты в определённой степени совпадают с данными других исследователей [84, 105, 173, 211, 217] и свидетельствуют о том, что ведущими факторами, наличие которых создает серьезное препятствие для достижения состояния стабильной («sustained») ремиссии у пациентов с активным РА являются: а) позднее начало активной/агрессивной терапии в рамках стратегии Т2Т; б) присутствие серьезных коморбидных заболеваний, прежде всего КВП, ТДР и патологии легких; в) наличие висцеральных проявлений РА с высоким прогностическим рейтингом, так называемой «Мальма критерии» (серозиты, ревматоидный васкулит, кардит, нефрит); г) наличие SAR-COV-2 в анамнезе [21, 48].

В современной практической ревматологии многие исследователи при мониторинге и оценке результатов эффективности современной фармакотерапевтической стратегии РА в реальной клинической практике, рекомендуют уделять большое внимание на динамику тех показателей, которые

считаются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome – PRO) [185,200,201,237,253,285].

С учетом вышеизложенного нами в заключительном этапе настоящего исследования была поставлена задача комплексно изучить и оценить состояние параметров, отражающих функциональное состояние, КЖ и уровня тревожности у пациентов с активным развернутым РА до начала (исходно), через 6 и 12 мес на фоне активной контролируемой терапии в рамках стратегии Т2Т.

С целью объективной и количественной оценки характера и степени функциональных нарушений в повседневной жизни, КЖ, уровня тревожности и комплексной оценки тяжести состояния пациентов с активным развернутым РА применялись русские версии таких международных инструментов как: а) опросник (индекс) HAQ; б) опросник RAQoL; в) опросника SF-36; г) тест Тейлора в модификации Норакидзе В.Г.; д) индекс тяжести РА [6,130,131].

При анализе и оценке функционального статуса с целью более реалистического анализа характера и степени функциональных нарушений в повседневной жизни и общей оценки функционального статуса больных с развернутым РА I и II группы применялся Стэнфордский индекс HAQ. При анализе и оценке функционального статуса пациентов с развернутым РА I и II группы с помощью Стэнфордского индекса HAQ нами, также, как и другими исследователями [39, 56, 232, 237, 321] было установлено достоверное его увеличение как у пациентов I группы ( $2,2 \pm 0,8$ ;  $p < 0,01$ ), так и у пациентов II группы ( $1,6 \pm 0,6$ ;  $p < 0,01$ ), что свидетельствует о достаточно выраженных функциональных нарушениях у пациентов с активным развернутым РА.

Результаты, которые были получены при более детальном анализе и сравнительной оценке характера функциональных нарушений у пациентов с активным развернутым РА I и II группы с помощью индекса HAQ всестороннее согласуются с литературными данными [56, 62, 170, 232, 237] и демонстрируют следующее: а) небольшие или минимальные затруднения в выполнении ежедневных функций (HAQ = 0,1-1,0) и достаточно выраженные затруднения в

выполнении повседневных функций (HAQ = 1,1-2,0) наблюдались у 15,4 и 21,1% соответственно и у 53,8 и 55,8% соответственно; б) наиболее серьезные проблемы в выполнении повседневных функций, а также при самообслуживании (HAQ = 2,1-3,0) имели 28,2 и 17,8% соответственно.

В целом, данные, которые были получены в процессе комплексного анализа и оценки функционального статуса пациентов с активным развернутым РА, свидетельствуют о достаточно высоко неблагоприятном функциональном исходе у подавляющего большинства пациентов, получавших длительное время терапию в традиционном стиле без тщательного мониторинга и контроля активности заболевания и эффективности проводимой терапии. Большинство из которых (58,3%) спустя в среднем 10 лет от начала РА потеряв работоспособность, стали функционально неполноценными и в итоге получали различные группы инвалидности. Сходные данные ранее были продемонстрированы в работах других современных исследователей [39, 56, 183, 217, 237].

За последние два десятилетия изучение и комплексная оценка КЖ больных РА и других иммуновоспалительных заболеваний ревматического профиля, имеющих хронический и постоянно прогрессирующий характер течения, является объектом достаточно интенсивного изучения в современной ревматологии [6, 62, 170, 177, 237].

Нами в качестве основного инструмента для анализа и оценки КЖ пациентов с развернутым РА применялся опросник RAQoL (данный опросник был специально сконструирован и апробирован для использования у больных страдающим РА) и включает в себя 30 достаточно простых вопросов-утверждений, при этом больному предлагается ответить «да» или «нет» [53, 313].

Результаты, полученные в ходе анализа и оценки качества жизни у пациентов с активным ревматоидным артритом в группах I и II, оказались следующими: а) балльная оценка КЖ по шкале RAQoL у больных I группы составляла в среднем  $24,3 \pm 1,8$  (в диапазоне от 6 до 30 баллов;  $p < 0,01$ ); б) у

больных II группы -  $22,5 \pm 1,6$  балла (в диапазоне от 3 до 30 баллов;  $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты приводятся и в работах других авторов [6, 62, 177, 237], они свидетельствуют о значительном ухудшении КЖ у пациентов с активным развернутым РА (преимущественно у пациентов I группы).

По данным, представленным в литературе последних лет [6, 62, 177, 185, 237, 279] факторы, которые негативно модифицируют КЖ пациентов с развернутым РА являются многочисленными и разнообразными. В связи с чем нами был осуществлен активный поиск и идентификация факторов, которые принимали активное участие в ухудшении КЖ пациентов с активным развернутым РА.

В итоге было установлено, что ведущими факторами, которые негативно модифицируют КЖ пациентов страдающими развернутым РА являются: активность заболевания, наличие функциональных ограничений – нарастание степени ФК, женский пол, постоянное присутствие хронического болевого синдрома, уровень тревожности, присутствие висцеральных проявлений РА, особенно с высоким прогностическим рейтингом, так называемые «Мальма-критерии», потеря трудоспособности (наличие инвалидности) и выраженная деформация суставов, а также уровень образования и наличие усталости. Аналогичные результаты ранее были представлены в работах других исследователей [6, 62, 177, 185, 201, 237].

По данным современных исследователей одним из наиболее распространенных коморбидных спутников у пациентов с РА, которые оказывают серьезное негативное влияние не только на КЖ, но и на продолжительность жизни пациентов являются ТДР [22, 115, 140, 149]. В этой связи нами в качестве клинического параметра, отражающего влияние РА как хронического постоянно прогрессирующего заболевания с неблагоприятными прогнозами на психоэмоциональном статусе больных, был выбран анализ и оценка уровня тревожности с помощью шкалы тревоги Тейлора в модификации В.Г. Норакидзе [53, 122].

В результате у больных 1 группы балльная оценка по данной шкале составила в среднем  $32,4 \pm 2,8$  балла, а у больных II группы -  $28,7 \pm 1,6$ . В целом результаты, которые были получены при тестировании пациентов с активным развернутым РА I и II группы с помощью шкалы тревоги Тейлора свидетельствуют о наличии высокого уровня тревожности у обследованных пациентов, что согласуется с данными других исследователей [53, 122, 181, 189, 202].

При изучении уровня тревожности по балльной шкале Тейлора высокие показатели (выше 25 баллов) в I группе больных были отмечены в 56,3% случаев, а во II группе - в 49,9% случаев, при этом очень высокий уровень тревожности (более 40 баллов) в этих группах больных был установлен в 12,8% и 7,9% случаев, соответственно. Балльные оценки, соответствующие среднему уровню тревоги и ближе к высокому, в I группе наблюдались у 28,2% пациентов, во II группе - у 31,6% пациентов. Балльные оценки, соответствующие среднему уровню тревоги и ближе к низкому, отмечались у 15,4% пациентов I группы и у 18,6% пациентов II группы.

В целом итоговые результаты, которые были получены нами, также и другими исследователями в процессе суммарного анализа и сравнительной оценки уровня тревожности по шкале Тейлора у пациентов с развернутым РА I и II группы свидетельствуют о том, что повышенная тревожность является достаточно распространенным коморбидным спутником у пациентов с длительным «ревматоидным анамнезом». Аналогичные результаты ранее были получены в работах других современных исследователей [22, 53, 122, 243, 314]

На завершающем этапе настоящего исследования нами всесторонне были изучены и оценены характер изменений параметров, отражающих функциональное состояние, КЖ и уровень тревожности у пациентов с активным развернутым РА на фоне проведения активного контролируемого лечения с применением МТЖ и этанерцепта (группа тщательного контроля - I группа) и стандартного лечения (группа стандартного контроля - II группа).

Результаты, которые были получены при анализе и оценке изменения в динамике параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания у пациентов с развернутым РА обеих группы с использованием опросников HAQ и RAQoL, теста Тейлора и ИТ была установлена явная и статистически значимая ( $p < 0,05-0,001$ ) положительная тенденция к улучшению функциональной активности и КЖ пациентов, а также заметное снижение уровня тревожности и значения ИТ. Представленные данные согласуются с данными, представленными в литературе и свидетельствуют [52, 56, 112, 154, 185], о том, что положительные сдвиги всех изучаемых параметров и ИТ, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания у пациентов с активным развернутым РА на всех этапах исследования наиболее ярко были представлены у пациентов I группы – на фоне активной терапии с применением МТ/МТЖ в сочетании с ЭТЦ.

С целью выявления глубины влияния активной/агрессивной терапии в рамках стратегии Т2Т на ряд показателей PRO нами был проведен сравнительный анализ и комплексная оценка динамики функциональной активности пациентов по опроснику HAQ, показателей КЖ по опроснику RAQoL, уровня тревожности по тесту Тейлора и индекс тяжести РА у пациентов с активным развернутым РА в зависимости от характера ответа на проводимую активную терапию в динамике (через 6 мес и в момент завершения работы -спустя 12 мес от начала терапии). В ходе исследования, которое включало 77 пациентов с активным развернутым РА, мы разделили их на три группы в зависимости от того, достигли ли они целей современной фармакотерапии РА, определяемых как клиническая ремиссия и/или состояние низкой активности заболевания: а) Первая группа включала 23 больных, у которых клиническая ремиссия была отмечена после 12 месяцев лечения; б) Вторая группа состояла из 33 больных, у которых после 12 месяцев лечения отмечалась низкая активность заболевания; в) Третья группа включала 21

пациента, у которых через 12 месяцев лечения так и не наблюдалось достижение состояния НАЗ/клинической ремиссии.

Полученные в этом аспекте результаты дополняют и расширяют данные, представленные в работах других исследователей [185, 198, 223, 237, 309, 326], демонстрируют следующее: а) у пациентов I группы, которые к 12 мес терапии достигли конечной цели современной таргетной фармакотерапевтической стратегии РА – состояния клинической ремиссии, зарегистрировано статистически высоко достоверное ( $p < 0,001$ ) улучшение всех параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания по опросникам HAQ и RAQoL, тесту Тейлора и ИТ. б) у пациентов II группы, которые к 12 мес терапии достигли альтернативного варианта конечной цели стратегии T2T – состояния НАЗ положительная динамика параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания имел менее яркий характер по сравнению с пациентами I группы; в) в то же время у пациентов III группы, у которых несмотря на активную терапию к 12 месяцев лечения так и не были достигнуты состояние НАЗ и/или клинической ремиссии наблюдалась противоположенная картина - практическое отсутствие положительной динамики в состоянии параметров, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности и общей тяжести заболевания в момент завершения работы.

Таким образом, можно заключить следующее: а) у многих больных с развернутым РА, получавших длительное время терапию в традиционном стиле, отмечается достаточно высокий неблагоприятный функциональный исход, при этом в среднем спустя 10 лет от начала РА большинство пациентов, потеряв работоспособность, становятся функционально неполноценными и в итоге получают различные группы инвалидности; б) значительное ухудшение КЖ и повышенная тревожность являются достаточно характерной и отличительной чертой пациентов с активным развернутым РА; в) при достижении основной цели лечения согласно стратегии T2T – наступление

стадии клинической ремиссии заболевания и/или НАЗ (особенно ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА наблюдаются положительные изменения в показателях оценки функционально - психоэмоционального состояния и КЖ у больных с длительным «ревматоидным анамнезом» в среднем более 5 лет.

## Выводы

1. В верификации диагноза раннего РА, наряду с высокой рейтинговой значимостью ранее вовлечение в патологический процесс значительного числа суставов (от 4 до 10) и позитивность пациентов по АЦЦП (в рамках классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г.), высокую дополнительную диагностическую ценность показывают тщательный анализ анамнестических данных, положительность теста «поперечного сжатия» и результаты АСГ суставов. Показано, что низкая приверженность к терапии БПВП являлась одной из характерных черт пациентов с развернутым РА до момента их включения в настоящее исследование [2-А, 3-А, 4-А, 10-А, 11-А].
2. Длительное (годовое) применение МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме и в условиях тщательного контроля в рамках стратегии Т2Т у пациентов с активным ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) демонстрирует следующее: а) статистически высоко достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение уровня как клинико-лабораторных, так и иммунологических параметров активности заболевания; б) при этом как МТЖ, так и ЭТЦ, наряду с выраженной иммуносупрессивной и/или иммуномодулирующей активностью (достоверное снижение концентрации ФНО-а, ИЛ-6 и иммуноглобулинов) показывают собственную противовоспалительную эффективность; в) высокий уровень индукции состояния НАЗ/ремиссии к 12 месяцам терапии 24,9 и 53,6% соответственно и 35,9 и 38,6% соответственно (против 39,5 и 15,8% соответственно у пациентов группы традиционного наблюдения) [5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 14-А, 15-А, 17-А].
3. Частота достижения стойкой («Sustained») ремиссии у пациентов с ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) достигает 39,2 и 33,3% соответственно (против 15,8% в группе традиционного наблюдения). Предикторами индукции состояния стойкой и/или непрерывной

(«sustained») ремиссии являются: а) назначение МТЖ с быстрой эскалацией дозы препарата в пределах "окна возможности"; б) комбинированный прием МТЖ и ЭТЦ (начиная с 3 месяцев терапии); в) ранняя (начиная с 3 месяцев лечения) и прогрессивная регрессия концентрации ФНО-а, ИЛ-6, РФ и АЦЦП на фоне активной агрессивной терапии; г) удовлетворительный уровень приверженности пациентов к лечению [1-А, 8-А, 16-А, 17-А].

4. Достаточно выраженное ухудшение показателей PRO: функциональное состояние и КЖ больных, уровень тревожности и постоянное присутствие хронического болевого синдрома являются достаточно характерными и отличительными чертами пациентов с активным развернутым РА. Причинно-патогенетические механизмы, приводящие к нарушению функциональной активности и ухудшению КЖ пациентов, повышению уровня тревожности и индукции хронического болевого синдрома при развернутом РА сложны и мультифакторны, тесно сопряжены как между собой, так и с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, что позволяет рассматривать генез отдельных параметров PRO при РА как единый, но мультифакторный – «коморбидный» процесс [4-А, 12-А, 13-А].
5. Достижение конечной цели стратегии T2T – состояние клинической ремиссии и/или НАЗ (особенно стойкой «Sustained» ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА радикальным образом положительно модифицирует функционально - психоэмоциональное состояние и КЖ больных с длительным «ревматоидным анамнезом» и практически ликвидирует наличие хронического болевого синдрома и минимизирует потребности пациентов к НПВП [4-А, 7-А, 9-А, 13-А, 16-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов исследования**

1. Широкое применение современных международных критериев и индексы: ACR/EULAR, 2010 г., PBA, DAS28, SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в практической ревматологии демонстрируют высокую информативность в ранней диагностике РА (при продолжительности «ревматоидного анамнеза» < 6 месяцев), постоянном мониторинге активности заболевания, эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии, что диктует необходимость широкого внедрения в практическую работу врачей-ревматологов.
2. Высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимости/безопасности и доступности МТЖ и ЭТЦ у пациентов с активным ранним и развернутым РА в адекватной суточной дозе в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания – стратегии T2T требует необходимости их широкого применения в практической деятельности врачей – ревматологов.
3. Практическое применение русской версии таких международных инструментов как: а) Стэнфордская шкала оценки здоровья - HAQ; б) опросник RAQoL и SF-36 (короткая версия); в) тест Тейлора; г) индекс тяжести РА; д) ВАШ с целью объективной и количественной оценки характера и степени функциональных нарушений в повседневной жизни, КЖ, уровня тревожности и комплексной оценки тяжести состояния и интенсивности хронического болевого синдрома у пациентов с РА показывают высокую эффективность, что требует широкого их практического применения.
4. Параметры PRO: функциональное состояние и КЖ пациентов, уровень тревожности и степень интенсивности хронического болевого синдрома, наряду с общепринятыми инструментами оценки эффективности

проводимой терапии у пациентов с РА являются дополнительными критериями в оценке эффективности терапевтических мероприятий.

## Список литературы

### Список использованных источников

1. Авдеева А.С. Клиническое значение антител цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите [Текст]/ А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.478-479.
2. Авдеева А.С. Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите [Текст]/ А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2022. - №60 (2). – С.181-187.
3. Адипонектин и деструктивные нарушения суставов у пациентов с ранним ревматоидным артритом без опыта приема противоревматической терапии [Текст] / О.Г. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 578 – 579.
4. Алексеева О.Г. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценка эффективности терапии и прогнозировании исходов [Текст] / О.Г. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С. 82-92.
5. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсиназы и их галлотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом [Текст] / И.В. Девальд [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (2). – С.149-153.
6. Амирджанова В.Н. Инструменты оценки качества жизни больных ревматоидным артритом [Текст] / В.Н. Амирджанова // Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. –М. – 2007. – 88 с.
7. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ)

[Текст] / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – 58(3). – С. 262–267.

8. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения [Текст]/ М.А. Борисова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №90 (5). – С. 44-49.

9. Аронова Е.С. Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике [Текст] / Е.С. Аронова, Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58(1). – С.31-36.

10. Аршинов А.В. Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции [Текст] / А.В. Аршинов, Н.Ю. Левшин, И.Г. Маслова // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С. 304-310.

11. Бакетова Т.В. Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада [Текст] / Т.В. Бакетова // Научно-практическая ревматология. – 2019. – 57(5). – С. 490–495.

12. Балабанова Р.М. Многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование эффективности и безопасности терапии ревматоидного артрита метотрексатом и гидроксихлорохином в реальной клинической практике [Текст] / Р.М. Балабанова // Современная ревматология. – 2018. - №12 (4). – С. 106-111.

13. Бекмуродзода С.Б. Клинико-экономический анализ эффективности активной контролируемой терапии у больных ревматоидным артритом / автореферат дис. канд. мед. наук.: 14.01.04 – Внутренние болезни [Текст] / С.Б. Бекмуродзода. – Душанбе, 2019. – 23с.

14. Боймухамедов Ч. Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога [Текст] / Ч. Боймухамедов // Научно-практическая ревматология. – 2020. –№58 (4). – С.447-450.

15. Васильева Ассоциация расстройств тревожно-депрессивного спектра и суставного синдрома у женщин [Текст]/ А.О. Васильева, П.А. Шестерня, М.М. Петрова // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (6). – С.641-646.
16. Взаимосвязь между эффективностью метотрексата при ревматоидном артрите и достигнутым уровнем его полиглутаматов в эритроцитах (пилотное исследование) [Текст]/ Г.И. Гриднева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (2). – С.171-174.
17. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом [Текст] / Л.А. Князева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.286-292.
18. Влияние длительности псориатического артрита на достижение ремиссии и минимальной активности болезни на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами) [Текст] / Е.Ю. Логинова [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58(6). – С.695-700.
19. Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом [Текст] / Л.А. Князева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2015. - №53 (3). - С. 258-265.
20. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (GREDO 1) [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – №59(1). – С.62-69.
21. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита [Текст] / В.Н. Сороцкая [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. – №60 (2). – С.157-161.
22. Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом [Текст] / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.173-183.

23. Влияние терапии метотрексатом на овариальный резерв у женщин с ревматоидным артритом и бесплодием [Текст] / Н.М. Кошелева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.502.
24. Волкова М.В. Ассоциация клинического фенотипа и профиля аутоантител при ревматоидном артрите [Текст]/ М.В. Волкова, Е.В. Кундер // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.26-27.
25. Воробьева Л.Д. Факторы, влияющие на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой [Текст] / Л.Д. Воробьева // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (4). – С.462-467.
26. Выживаемость и причины отмены генно-инженерных биологических препаратов в течение первого года лечения у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е.С. Аронова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 579.
27. Выраженность тревоги и депрессии у женщин с ревматоидным артритом в зависимости наличия традиционных факторов кардиоваскулярного риска и характера болевого синдрома [Текст] / Е.В. Егорова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.36-37.
28. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита [Текст] / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. –552 с.
29. Горячева С.А. Анемический синдром у больных ревматоидным артритом [Текст] / С.А. Горячева, О.П. Фомина // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.29-30.
30. Гордеев А.В. Лихорадка неясного происхождения в ревматологии [Текст]/ А.В. Гордеев, Н.М. Савушкина, Е.Ф. Галушко // Современная ревматология. – 2018. - №12(2). – С. 4-11.
31. Горбунова Ю.Н. Метаболический синдром при ревматоидном артрите [Текст] / автореферат дис. канд. мед. наук.: 14.01.22 – Ревматология / Ю.Н. Горбунова. – Москва, 2018. – 23с.

32. Гринштейн Ю.И. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии [Текст] / Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин, В.В. Кусаев // Терапевтический архив. - 2016. - №5. - С. 107-111.
33. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» [Текст] / Е.В. Удачкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54 (2). – С.164-170.
34. Динамика эффективности терапии ритуксимабом по критериям EULAR у мужчин с ревматоидным артритом по результатам четырехлетнего наблюдения [Текст]/ М.В. Королева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.47-48.
35. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффман-Ля Рош») в терапии ревматоидного артрита [Текст]/ А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57(3). – С. 46-56.
36. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты [Текст] / П.С. Дыдыкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53 (4). – С. 397-402.
37. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом [Текст]/ Н.А. Лапкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 605 - 606.
38. Долгосрочная безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы МL 28124) [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.280-285.
39. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год

после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) [Текст] / Е.Ю. Логинова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (6). – С.610-615.

40. Ермакова Ю.А. Клинические, функциональные и рентгенологические исходы раннего ревматоидного артрита / [Текст]автореферат дис. канд. мед. наук.: 14.01.22 – Ревматология / Ю А. Ермакова. – Москва, 2015. – 22с.

41. Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для контролирования сильной боли? Результаты рандомизированного, контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ / [Текст]А.Е. Каратеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (4). – С. 387-394.

42. Естественное течение раннего ревматоидного артрита у больных более молодого (18 – 49 лет) и старшего (50 лет и выше) возраста по данным всероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ» [Текст]/ А.М. Сатыбалдыев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 616.

43. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. [Текст] / Р.М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.15-21.

44. Зависимость динамики минеральной плотности костной ткани от показателя DAS28 через 12 месяцев терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом [Текст]/ П.С. Коваленко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.499-500. (Осложнение РА -

45. Значение оценки экспрессии интерферрон-стимулированных генов для прогнозирования эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия) у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.478.

46. Изучение эффективности подхода «Лечение до достижения цели» у пациентов с псориатическим артритом в долгосрочной перспективе [Текст]/

П.О. Трemasкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С. 517 – 526 - 527.

47. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (ацеллбия. «биокад») у больных ревматоидным артритом [Текст]/ А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56(5). – С.556-563.

48. К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями [Текст] / М.Ф. Бекетова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. – №58 (4). – С.437-442.

49. Каледа М.И. Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке [Текст]/ М.И. Каледа, И.Л. Никишина // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №60 (2). – С.162-164.

50. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведение больных с ревматоидным артритом [Текст] / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // Медицинский совет. - 2017. - №17. - С. 92-101.

51. Каратеев Д.Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. — шаг вперед к ранней диагностике [Текст]/ Д.Е. Каратеев, Ю.А. Олюнин, Е.Л. Лучихина. Научно-практическая ревматология. – 2011. – №1. – С.10-15.

52. Каратеев А.Е. Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб [Текст]/ А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (4). – С.420-427.

53. Каратеев Д.Е. Эволюция и прогноз ревматоидного артрита при многолетнем наблюдения дисс докт. мед. наук: 14.01.22 – ревматология [Текст] / Д.Е. Каратеев // Москва. - 2003. – 309с.

54. Каратеев А.Е. Дестабилизации артериальной гипертензии как осложнении терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [Текст] / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2018. - № 12 (2). – С. 64-72.

55. Каратеев А.Е. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы

– 2 устарело [Текст] / А.Е. Каратеев, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - 55(2). – С. 218-223.

56. Каратеев А.Е. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов [Текст] / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2019. - № 57(2). – С. 197-209.

57. Клиническая ревматология: третье издание, переработанное и дополненное (руководство для врачей) [Текст]/ Под ред. академика В.И. Мазурова // М: Е-нотто. – 2021. – 696с.

58. Князева Л.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией [Текст]/ Л.А. Князева, Е.Б. Комарова, Н.Г. Блудова // Современная ревматология. - 2017. - №4. - С. 25-29.

59. Котовская М.А. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии [Текст]/ М.А. Котовская, Н.Ю. Никишина, Ю.А. Олюнин // Научно-практическая ревматология. - 2018. - №56 (1). - С. 99-106.

60. Кривотулова И.А. Уровень адипоцитокинов у больных ревматоидным артритом с субклиническим атеросклерозом [Текст]/ И.А. Кривотулова, Т.В. Чернышева // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.503.

61. Лиля А.М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации [Текст] / А.М. Лиля, Р.О. Древаль, В.В. Шапицын // Современная ревматология. - 2018. - №12 (3). - С. 112-123.

62. Лиля А.М. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием: актуальные вопросы и пути их решения – что может предложить современная медицина? [Текст]/ А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2018. – № 1. – С. 93-100.

63. Ли́ла А.М. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней [Текст] / А.М. Ли́ла [и др.] // Современная ревматология. - 2019. - №13(3). С. 4-9.
64. Махмудов Х.Р. Стратегия «Лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита [Текст]/ Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Вестник Авиценны. – 2015. – № 4 (65). –С. 126-132.
- 65.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 [Текст] / Х.Р. Махмудов // Оренбург. - 2017. – 158с.
66. Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против [Текст] / Е.В. Юрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. –№56 (5). – С.655-660.
- 67.Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите[Текст] / Т.В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2012. - №50 (6). - С. 70-79.
68. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита [Текст] / Е.В. Юрова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. - №12 (3). – С. 98-102.
69. Миси́юк А.С. Эффективность терапии тофацитинибом в зависимости от сопутствующей терапии БПВП у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике в российской популяции [Текст]/ А.С. Миси́юк, А.М. Ли́ла, Е.А. Галушко // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.511 - 512.
70. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА) [Текст]/ И.А. Гусева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56(1). – С. 28–33.

71. Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита [Текст]/ Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. - № 56(3). – С. 356-362.
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 [Текст] / В.В. Муравьев, В.И. Мазуров, Е.Л. Насонов//. Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (прил. 1). – С.39-46.
73. Муравьев Ю.В. Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом [Текст]/ Ю.В. Муравьев, Л.А. Муравьева // Современная ревматология. – 2018. –№12 (3). – С.120-123.
74. Назаров Б.Д. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, клинико-иммунологические особенности, оценка прогноза, оптимизация терапии. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук [Текст]/ Б.Д. Назаров // Душанбе. – 2013. – 160 с.
75. Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно- практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.5-9.
76. Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56 (5). – С. 539-555
77. Насонов Е.Л. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные [Текст] / Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева // Научно-практическая ревматология. – 2019. - №57 (4). – С. 452-461.
78. Насонов Е.Л. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19 [Текст]/ Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева // Научно-практическая ревматология. – 2022. - №60 (2). – С. 195-204.

79. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни [Текст]/ Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - № 55 (3). – С. 277-294.
80. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практике в ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 60 (2). – С.131-148.
- 81.Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 [Текст]/ Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55(2). – С. 138-150.
- 82.Насонов Е.Л. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии [Текст]/ Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Терапевтический архив. – 2017. - №5. – С. 4-12.
- 83.Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии [Текст] / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55 (5). – С. 465-473.
- 84.Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности [Текст] / Е.Л. Насонов, Ю.А. Олюнин, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56 (№3). – С.263-271.
- 85.Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи [Текст]/ Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №4. – С.421-433.
- 86.Насонов Е.Л. Перспективы применения упадацитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [Текст]/ Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58(5). – С.532-543.
87. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6) при ревматоидном артрите: новые данные [Текст]/ Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57(5). – С.464-577.

88. Насонов Е.Л. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний [Текст] / Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58(3). – С.304-316.
89. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I) [Текст]/Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58(1). – С. 62-79.
90. Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность [Текст] / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Голушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С.4-9.
91. Насонов Е.Л. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды [Текст]/ Е.Л. Насонов, А.М. Лиля// Научно-практическая ревматологияю - 2017. - № 55(6). – С. 590-599.
92. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени [Текст]//Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2017. - № 55(4). – С. 409-419. (Революц. Успехи в проблеме РА + T2T).
93. Нейропсихические проявления в киргизской когорте больных системной красной волчанкой [Текст]/ Г.М. Койлубаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (1). – С.17-27.
94. Низкоэнергетические переломы у больных ревматоидным артритом при многолетнем проспективном наблюдении [Текст]/ П.О. Кожевникова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.500 – 501.
95. Нистор А.И. Роль ультразвукового исследования в ранней диагностике серонегативного ревматоидного артрита [Текст]/ А.И. Нистор // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 612.
96. Ногаева М.Г. Влияние обучения навыкам самоконтроля на эффективность лечения больных ревматоидным артритом[Текст] / М.Г. Ногаева, Д.В.

Винников, Н.Н. Бримкулов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №58 (5). – С. 581-585.

97. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. - №54 (3). – С. 247 – 265.

98. Олюнин Ю.А. Оценка боли при ревматоидном артрите: практическая значимость [Текст]/ Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2019. - №13(1). – С. 121-128.

99. Олюнин Ю.А. Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии [Текст] / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2018. – №1. – С.66-72.

100. Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском [Текст]/ Ю.А. Олюнин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С.321-323.

101. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения [Текст]/ Н.М. Никитина [и др.] // Современная ревматология. – 2015. – №1. – С.39-43.

102. Остеоартрит и артериальная гипертензия: есть ли взаимосвязь? [Текст]/ Е.А. Таскина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С. 517 – 523 - 524.

103. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита [Текст]/ 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 [Текст]/ А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.5-6.

105. Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом [Текст]/ Н.В. Демидова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.316-320.
106. Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ) [Текст] / В.В. Рыбакова // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59(3). – С. 269-274.
107. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал АТР III и Reynolds Risk Score [Текст]/ М.С. Елисеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (5). – С.512-519.
108. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 4-6 месяцев [Текст] / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – №59 (4). – С. 394-400.
109. Оценка эффективности ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ) [Текст]/ А.С. Авдеева [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (3). – С.274-279.
110. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите: первые результаты [Текст]/ А.В. Гордеев [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – №13 (3). – С.10-16.
111. Оценка показателей воспаления, ангиогенеза и фибринолиза у пациентов с ревматоидным артритом, получающих терапию ритуксимабом [Текст]/ Н.Ю. Левшин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - № 59 (4). – С.506-507.
112. Оценка эффективности и безопасности терапии филготинибом у пациентов с ревматоидным артритом с недостаточным эффектом терапии метотрексатом: результаты 52 недель клинического исследования Combe В. [Текст] / [В.

Combeet al.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 602 - 604.

113. Параметры ремоделирования сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом [Текст] / Л. Дунгени [и др.] // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – №5-1. – С.124.

114. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев [Текст] / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – 52(6). – С. 607–614.

115. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента [Текст] / В.В. Рыбакова [и др.] // Современная ревматология. - 2020. - №14(2). С. 27-34.

116. Полиморфизм rs7574865 гена STAT4 и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) [Текст] / Е.А. Галушко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. - №57(1). – С. 62-65.

117. Попкова Т.В. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом [Текст] / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2016. - №5. – С. 93-101.

118. 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 [Текст] / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(3). – С. 272-279.

119. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) [Текст] / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.1-13.

120. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой

- по принципу «Лечение до достижения цели» [Текст]/ Е.В. Удачкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.449-455.
121. Психологический стресс и ревматоидный артрит – интерференция патогенетических механизмов [Текст]/ Н.О. Туаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (1). – С.83-90.
122. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика – методы и тесты: учебное пособие [Текст] / Д.Я. Райгородский // . – Самара: Изд-во дом бахрах. – 1998. – 248с.
123. Ранний артрит как ревматологический хамелеон: описание клинического случая [Текст] / Е.А. Галушко [и др.] // Современная ревматология. – 2021. - №15(5). – С. 80-84.
124. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, индикаторы неблагоприятного течения [Текст]/ Б.Д. Назаров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. - №50(6). – С. 45-49.
125. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) [Текст]/ Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2015. - № 53(5). – С. 472-484
126. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования «РЕМАРКА» [Текст]/ Т.В. Коротаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №5. – С. 22-29.
127. Результаты исследования эффективности и безопасности немедицинского переключения с оригинального препарата ритуксимаб на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА) [Текст]/ М.А. Королев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58(6). – С.663-672.
128. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Якус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронарной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов

[Текст] / А.Е. Каратеев [др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. – №60 (2). – С.149-156.

129. Роль показателей цитокинового профиля в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита [Текст] / В.В. Рыбакова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С. 517.

130. Ревматоидный артрит: вопросы распространенности, классификации, диагностики и ведения больных [Текст]/ А.В. Гордеев [и др.] // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.72-77.

131. Ревматология: российские клинические рекомендации [Текст]/ Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова // Издательская группа «Геотар – Медиа». – 2019. – 461 с.

132. Ревматология: стандарты медицинской помощи [Текст] / А.С. Дементьев [и др.] // М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2018. – 512с.

133. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) [Текст] / О.М.Фоломеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. –№1. – С.50-60.

134. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом [Текст]/ Е.В. Герасимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. - № 5. – С. 26-31.

135. Серьезные инфекции как осложнение терапии генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом [Текст] / Г.В. Лукина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.481.

136. Семашко А.С. Гепсидин как потенциальный маркер диагностики анемии хронического заболевания при ревматоидном артрите [Текст] / А.С. Семашко, Е.А. Галушко, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С. 521.

137. Состав тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом [Текст]/ Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59(1). – С. 70-74.

138. Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита [Текст] / Е.В. Федоренко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №2. – С.162-168.
139. Сравнительная клиническая характеристика больных ревматоидным артритом при длительном динамическом наблюдении [Текст]/ П.О. Кожевникова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 599.
140. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями [Текст]/ Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №5. – С. 30-37.
141. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) [Текст] / Т.В. Каратаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.34-38.
142. Субпопуляции -лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и влияние на них ингибитора рецепторов интерлейкина-6 [Текст]/ Е.В. Герасимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.28-29.
143. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях [Текст]/ Б.С. Белов [и др.] // Современная ревматология. - 2016. - №10(4). – С. 4-15.
144. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? [Текст] / А.В. Гордеев [и др.] // Современная ревматология. – 2021. – 15(5). – С. 7–11.
145. Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза [Текст] / Н.В. Торопцова // Российский медицинский журнал. – 2018. – №56 (2). – С.144-151.
146. Ультразвуковое исследование суставов кистей и стоп у пациентов с ревматоидным артритом: прогностическая ценность метода [Текст]/ О.Г. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.480.

147. Ультразвуковые предикторы рентгенологического прогрессирования у пациентов с ранним ревматоидным артритом: сравнение АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных групп пациентов [Текст]/ О.Г. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 578 – 579.
148. Уровень IL-17A, IL-17F у больных ревматоидным артритом и их взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями [Текст]/ Н.А. Лапкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.506.
149. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии [Текст] / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.439-448.
150. Федосеев В.Ф. Исследование когнитивных функций у пациентов, страдающих ревматоидным артритом [Текст]/ В.Ф. Федосеев, Е.А. Грунина // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 621 - 622.
151. Фенотипирование субпопуляции дендритных клеток периферической крови у пациентов ранним ревматоидным артритом [Текст] / Н.Е. Банщикова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.18-19.
152. Фейсханова Л.И. Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом [Текст]/ Л.И. Фейсханова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (5). – С.600-602.
153. Фенотипы ожирения у пациентов с ранним ревматоидным артритом [Текст]/ Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.491.
154. Функциональная способность и качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом [Текст] / А.С. Старкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №51 (6). – С. 680-685.
155. Характеристика клинико-демографических показателей больных с рефрактерным ревматоидным артритом [Текст]/ Е.С. Аронова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.481 - 482.

156. Экспрессия интерферон-стимулированных генов (интерфероновой «автограф») у пациентов с ревматоидным артритом: предварительные результаты [Текст] / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (6). – С.673-677.
157. Экспрессия генов Dicer и Drosha в лейкоцитах периферической крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом [Текст] / И.Е. Малышева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №90 (5). – С. 72-75.
158. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA [Текст] / В.И. Мазуров [и др.] // Научно-практическая ревматология - 2021. - № 59(2). – С. 141-151.
159. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН) [Текст]/ А.О. Пчелинцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №51 (6). – С.639-645.
160. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ [Текст] / Т. В. Дубинина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58(6). – С.646-657.
161. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY) [Текст]/ Е.Л. Насонов [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57(2). – С.142-148.
162. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA [Текст]/ Т.В. Коротаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58(5). – С.480-488.
163. Эффективность и безопасность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита: результаты 54 недель клинического

- исследования III фазы РАТЕРА [Текст]/ Т.В. Коротаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – №59(1). – С.47-55.
164. Четина Е.В. Стратификация больных и выбор терапии на основании профилей экспрессии генов в крови при ревматоидном артрите [Текст] / Е.В. Четина, Г.А. Маркова // Современная ревматология. – 2018. – 12(4). – С. 16–22.
165. Чичасова Н.В. Ревматоидный артрит: проблемы лечения на современном этапе [Текст] / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2018. - №12 (4). – С. 65-70.
166. Чичасова Н.В. Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. [Текст]/ Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология - 2018. - № 56(4). – С. 466-473.
167. Чичасова Н.В. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – роль при ревматоидном артрите и возможность к сероконверсии: фокус на абатацепт [Текст] / Н.В. Чичасова // Научно - практическая ревматология. – 2017. – №21 – С.79-86.
168. Чичасова НВ. Этанерцепт и его биоаналог в лечении ревматоидного артрита: эффективность и безопасность [Текст] / Н.В. Чичасова, А.М. Лиля // Русский медицинский журнал - 2021. - № 7. – С. 44-49.
169. Шавловская О.А. Штрихи к «портрету» пациента с болевым синдромом: разные подходы к терапии в зависимости от локализации боли и возраста больного [Текст]/ О.А. Шавловская // Русский медицинский журнал - 2021. - № 7. – С. 32-38.
170. A Comprehensive Review of Analgesia and Pain Modalities in Hip Fracture Pathogenesis [Text] / A. Dizdarevic [et al.] // Curr. Pain Headache Rep. – 2019. – V. 23(10). – P. 72. doi: 10.1007/s11916- 019-0814-9
171. Adherence and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review [Text] / J.R. Curtis [et al.] // J Rheumatol. - 2016. - V.43(11). - P. 1997-2009.

172. Affective temperaments in patients with rheumatoid arthritis [Text]/ A. B. rezvani [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2014. – V. 17(1). – P. 34- 38. doi: 10.1111/1756-185X.12033.
173. Ajeganova S. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations [Text] / S. Ajeganova, T. Huizinga // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* - 2017. - V. 9(10). - P. 249-262.
174. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis [Text] / A. Schrepf [et al.] // *Nat Commun.*- 2018 Jun 8. – V. 9(1). – P. 2243. doi: 10.1038/s41467-018-04648-0.
175. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: Clinical results after 26 weeks [Text]/ D. den Uyl [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – V. 73(6). – P. 1071-1078. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818.
176. Antimodified protein antibody response pattern influences the risk for disease relapse in patients with rheumatoid arthritis tapering disease modifying antirheumatic drugs [Text]/ C.P. Figueiredo [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V. 76. - P. 399-407.
177. An J. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis [Text] / J. An, E. Nyarko, M.A. Hamad // *Clin. Rheumatol.* – 2019. – V. 38(10). – P. 2717–2726. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2.
178. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib [Text] / V. Strand [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* - 2020. – V. 22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7.
179. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities Arthritis [Text]/ A. Arida [et al.] // *Rheumatology (Oxford).*- 2017, Jun 1. - V. 56 (6). - P. 934-939.
180. Baseline autoantibody profile in rheumatoid arthritis is associated with early treatment response but not long-term outcomes [Text] / E.C. De Moel [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2018. - V. 20 (1). - P. 33.

181. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study [Text] / M. Lu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – V. 6(1):20647. doi: 10.1038/srep20647.
182. Broek M. BeSt practice: The success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis [Text] / M. Broek, W.F. Lems, C.F. Allaart // *Clin Exp Rheumatol*. – 2012. – V. 30(4 Suppl 73): S35-8.
183. Buch M.H. Defining refractory rheumatoid arthritis [Text] / M.H. Buch // *Ann Rheum Dis*. - 2018, Mar 27.
184. Burmester G.R, Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. [Text] / *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48.
185. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis [Text] / B. Fautrel [et al.] // *Rheumatol. Int.*- 2018. – V. 38(6). – P. 935-947. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
186. Cantini F. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials. National registries and postmarketing surveillance [Text] / F. Cantini, L. Niccoli, D.J. Goletti // *Rheumatol*. – 2014. – V. 91. – P. 74-55. DOI: 10.3899/jrheum.140102.
187. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis [Text]/T.V. Popkova[et al.]// *Curr Med Chem*. - 2015. - V. 22. - P. 1903-1910.
188. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis [Text] / B. Castagne [et al.] // *PLoS One*. -2019. – V. 14(8). - e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178.
189. Carina A.I. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis [Text] / A.I. Carina [et al.] // *Nat. Rev. Immunol*. - 2017. - № 13 (2). - P. 79-86.
190. Central immune alterations in passive strategy following chronic defeat stress [Text] / P.Joana [et al.] // *Behav Brain Res*. – 2016. – V. 298. – P. 291-300. doi: 10.1016/j.bbr.2015.11.015.

191. Characterizing deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: the first three years. [Text] / Wabe N [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2015. – V.17. – P.48-54.
192. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.*- 2016. - V.75 (7). - P. 1268-1271.
193. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study [Text]/ G. Akdemir [et al.] // *Ann Rheum Dis.*- 2018. - V. 77 (1). - P. 111-118.
194. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations [Text]/ B. Kocer [et al.] // *Brain and Behavior.* - 2016. - 6: e00586. <https://doi.org/10.1002/brb3.586>.
195. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial [Text] / D. Van der Haijde [et al.] // *Arthr Rheum.* – 2006. – V. 54. – P. 1063-1074. DOI:10.1002/art.21655.
196. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial [Text] / P. Emery [et al.] // *Lancet.* – 2008. – V. 372. – P. 375-382. DOI:10.1016/S01470-6736(08)61000-4.
197. Comparative efficacy of novel disease-modifying antirheumatic drugs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional DMARDs: a network meta-analysis [Text] / F. Buckley [et al.] // *J Manag Care Spec. Pharm.* – 2015. – V. 21(5). – P. 409-423. DOI:10.18553/jmcp.2015.21.5.409.
198. Continuation of etanercept monotherapy after achievement of remission with etanercept and methotrexate combination therapy: subanalysis from the COMET study [Text] / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015 (Suppl 2). – P. 468. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-eular.2968.

199. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis [Text] / G.L. Erre [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2018. - May 7.
200. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis [Text]/ B.M. Köhler [et al.] // *J. Clin Med.* - 2019. - V. 8(7). - P. 938. doi: 10.3390/jcm8070938
201. Cutolo M. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint [Text]/ M. Cutolo, G.D. Kitas, P.L. van Riel // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* -2014. - V. 43 (4). - P. 479-488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.08.004>.
202. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions [Text]/ H. Himmerich [et al.] // *Front Psychiatry.* - 2019. - 10:30. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00030.
203. DAMP-sensing Receptors in Sterile Inflammation and Inflammatory Diseases [Text]/ B. Fautrel [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* - 2020. - V. 20(2). - P. 95-112. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7.
204. Das S. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management [Text]/ S. Das, P. Padhan // *J Pharmacol Pharmacother.* - 2017. - V. 8 (3). - P. 81-86.
205. Deane K. The Natural History of Rheumatoid Arthritis [Text]/ K. Deane, V. Holers // *Clin Ther.* - 2019. - V. 41(7). P. 1256-1269. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.028
206. Disease associated anti-citrullinated protein memory B cells in rheumatoid arthritis persist in clinical remission [Text]/ A.J. Pelzek [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2017. - V. 69. - P. 1176-1186.
207. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events [Text] / D.H. Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2015, Jun. - V.67(6). - P. 1449-55.
208. Disease modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms

arthritis [Text]/ S.Ajeganova [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2016. - V. 75(5). - P. 867-873.

209. D'Mello C. Immune-to-brain communication pathways in inflammation-associated sickness and depression [Text]/ C. D'Mello, M.G. Swain // *Curr. Topics Behav Neurosci.* - 2017. – V. 31. – P. 73–94. DOI: 10.1007/7854\_2016\_37.

210. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicenter NOR-DMARD study [Text] / B. Michelsen [et al.] // *Ann Rheum Dis.*- 2017. - V. 76 (11). - P. 1906-1910.

211. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients [Text] / R.J.O. Ferreira [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* -2017. - V. 56 (9). - P. 1573-1578.

212. 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 [Text] / J.L. Nam [et al.] // *Ann Rheum Dis.*- 2017. - V.76(6). - P. 1113-1136.

213. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis [Text]/ F. Wang [et al.] // *Mayo. Clin. Proc.* - 2020. – V. 95(7). – P. 1404-1419. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039.

214. Eng G. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of cohort studies with focus on dose [Text]/ G. Eng, M.B. Stoltenberg, M. Szkudlarek // *Sem. Arthritis Rheum.* – 2013. – V. 43(2). – P. 144-151. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.01.007.

215. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis [Text]/ A. Lethaby [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* -2013. – V. 5:CD004525. DOI: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.

216. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update [Text]/ J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum. Dis.*- 2020. – V. 79(6). – P. 685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655

217. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis [Text] / G. Nagy [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2021 Jan. – V. 80(1). – P. 31-35. doi: 10.1136/annrheumdis2020-217344.
218. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V.76. - P. 960-977.
219. 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 [Text] / C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Joint Bone Spine.* - 2012. - V.79 (2). - P. 149-155.
220. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study [Text]/ C. Feldthusen [et al.] // *J Rehabil Med.* - 2016. - V.48(5). - P. 469-476.
221. Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis relation with Treatment Outcome: a tertiary care hospital experience [Text]/ N. Akter [et al.] // *KYAMC J.* - 2015. - V. 6(1). - P. 570-573.
222. Factors associated with time to diagnosis in early rheumatoid arthritis [Text] / Ch. Barnabe [et al.] // *Rheumatology International.* – 2014. – V.34-1. – P.85-92.
223. Factors Associated with Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor [Text]/ P. Hamann [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* - 2017. - V. 69 (6). - P. 783-93.
224. Fautrel B. Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis patients who have achieved remission [Text]/ B. Fautrel // *Joint Bone Spine.* - 2018
225. Felson D. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials [Text]/ D.Felson, J.Smolen, G.Wells // *Arthr Rheum.* – 2011. – № 63. – P.573-586.
226. Gábor F. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis [Text] / F.Gábor, A.Somogyi, Z.Szekanecz // *Clinical Rheumatology.* – 2014. – V.33. – № 5. – P.623-629.

227. Galligan C.L. Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis [Text]/ C.L. Galligan, E.C. Keystone, T.N. Fish E.N // *Autoimmun.* – 2016. - №69. – P.38-50.
228. Genetic Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis Development and Antirheumatic Therapy Response [Text] / D.S. Mikhaylenko [et al.] // *Int J. Mol. Sci.* - 2020 Jul 11;21(14):4911. doi: 10.3390/ijms21144911.
229. Ge C. The structure, specificity and function of anti-citrullinated protein antibodies [Text] / C. Ge, R. Holmdahl // *Nat Rev. Rheumatol.* – 2019. - 15(8). – P. 503-508. doi: 10.1038/s41584-019-0244-4.
230. George M.F. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care [Text]/ M. George, J.F. Baker // *Curr Rheumatol Rep.*- 2016. - V. 18. - P.6.
231. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. [Text]*Lancet.* 2018. - 392(10159). - P. 1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
232. HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis [Text] / K.E. Lee [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2017. - V.37(12). - P. 2027-2034.
233. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data [Text]/ K. Albrecht [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2017. - V. 57(2). - P. 329-336.
234. Holmqvist M. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks [Text] / M. Holmqvist, L.Ljung , J. Askling // *Ann Rheum Dis.* - 2017, Oct. - V. 76(10). - P. 1642-1647.
235. How Rheumatoid Arthritis Can Result from Provocation of the Immune System by Microorganisms and Viruses *Frontiers in Microbiology* [Text]/ M. Arleevskaya [et al.] // 2016. – V. 7:1296. doi: 10.3389/fmicb.2016.01296.

236. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data [Text] / D.T. Orange [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2018. - V. 70 (5). - P. 690-701.
237. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis – progress at OMERACT 7 [Text] / J.R. Kirwan [et al.] // *J. Rheumatol.* - 2005. – V. 32. – P. 2250–2256.
238. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches [Text] / D. Tousoulis [et al.] // *Eur Heart J.*- 2016. - V. 37. - P. 1723-1732.
239. Initial high-dose prednisolone combination therapy using COBRA and COBRA light in early rheumatoid arthritis [Text] / L.A. Rasch [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2015. – V. 22(1-2). – P. 51-56. doi: 10.1159/000362728.
240. Innate and adaptive immunity in the development of depression: an update on current knowledge and technological advances [Text] / R. Haapakoski [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* – 2016. – V. 66. – P. 63-72.
241. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial [Text] / M.M. Wee [et al.] // *Ann Rheum Dis.*- 2015. – V. 74(6). – P. 1233-1240. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205143.
242. Interleukin-6 and Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  differentially regulate lincRNA transcripts in cells of the innate immune system in vivo in human subjects with rheumatoid arthritis [Text] / N. Muller [et al.] // *Cytokine.* – 2014. – V. 68-1. – P. 65-68.
243. Jacobs J.W. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group. The Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis programme tool used in the CAMERA-I and CAMERAI studies [Text] / J. W. Jacobs // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – V. 34(5 Suppl 101): S69-S72.
244. Jacobs J.W. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis? The effects on bone

- in the Utrecht study and the CAMERA-II study [Text]/ J.W. Jacobs, J.W. Bijlsma, J.M. van Laar // *Neuroimmunomodulation*. – 2015. – V. 22(1-2):66-71. doi: 10.1159/000362729.
245. Jagpal A. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment [Text]/ A. Jagpal, I. Navarro-Millan // *BMC Rheumatol*. - 2018. - Apr 11; 2:10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y. eCollection 2018.
246. June RR. The use and abuse of diagnostic/classification criteria [Text]/ R.R. June, R. Aggarwal // *Best Pract Res. Clin. Rheumatol*. - 2014 Dec. – V. 28(6). P. 921-934. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.004. Epub 2015 May 23.
247. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity [Text]/ M. Leandro // *Int J Rheum Dis*. - 2015. - V. 18. - P. 379-381.
248. Lee C.H. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue [Text] / C.H. Lee, F. Giuliani // *Front Immunol*. - 2019 Jul. – V. 19. – P. 10:1696. doi: 10.3389/fimmu.2019.01696.
249. Long-term retention of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors [Text]/ F. Iannone [et al.] // *J. Rheumatol*. – 2012. – V. 39(6). – P. 1179-1184/ DOI:10.3899/jrheum.111125.
250. Malmstrom V. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting [Text]/ V. Malmstrom, A.I. Cartina, L. Klareskog // *Nat Rev Rheumatol*.- 2017. - V. 13 (2). - P. 79-86.
251. Mankia K. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention [Text]/ K. Mankia, P. Emery // *Arthritis Rheum*. - 2016. - V. 68. - P. 779-788.
252. Maintenance of a positive outlook during acute stress protects against pro-inflammatory reactivity and future depressive symptoms [Text] / K. Aschbacher [et al.] // *Brain Behav Immun*.- 2012. – V. 26(2). P. 346-352. doi: 10.1016/j.bbi.2011.10.010.

253. Managing Rheumatic and Musculoskeletal Diseases – Past, Present and Future [Text]/ G. Burmester [et al.] // Nat Rev Rheumatol. - 2017. – V. 13(7). – P. 443-448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
254. McInnes I.B. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape [Text]/ I.B. McInnes, C.D. Buckley, J.D. Isaacs // Nat Rev Rheumatol. - 2016. - V. 12 (1). - P. 63-68.
255. McInnes I.B. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. [Text]/ Lancet. 2017; 389(10086):2328-37.
256. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis [Text]/ A.J. Catrina [et al.] // Nat Rev Immunol. -2017; 13 (2): 79-86.
257. 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 [Text]/ G.S. Hazlewood [et al.] // BMJ. 2016. - 353: i1777. doi: 10.1136/bmj. i1777.
258. 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 [Text]/ P. Verschueren [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – V. 74. – P. 27-34.
259. Miller A.H. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [Text]/ A.H. Miller, Ch. L. Raison // Nature Reviews Immunology. - 2016. – V. 16. – P. 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.
260. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study [Text]/ J. Van den Hoek [et al.] // Rheumatol Int.- 2017, Apr. - V. 37(4). - P. 487-93.
261. Multimorbidity and rheumatic conditions enhancing the concept of comorbidity [Text]/ H. Radner [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. - 2014 Apr. – V. 10(4). P. 252-6. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212.

262. Nagy G. Sustained biologic-free and drugfree remission in rheumatoid arthritis, where are we now? [Text]/ G. Nagy, R.F. van Vollenhoven // *Arthritis Res Ther.* - 2015.- V.17. - P. 181.
263. Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells [Text]/ S. Nagata // *Annu. Rev. Immunol.* - 2018 Apr. – V. 26. – P. 36:489-517. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010.
264. Nikiphorou E. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications [Text]/ E. Nikiphorou, M.H. Buch, K.L. Hyrich // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2017. – V. 13(8). – P/ 503-510. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81.
265. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [Text]/ D. Leonard [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2018. - Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212614.
266. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan [Text]/ Y. Kaneko [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2015. – №25(1). – P.43-49.
267. Ogdie A. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis [Text] / A. Ogdie, S. Schwartzman, M.E. Husni // *Curr. Opin Rheumatol.* - 2015. – V. 27(2). – P. 118–126. DOI: 10.1097/BOR.000000000000152.
268. Pain Management for Orthopedic Injuries [Text] / N. Nischal, E. Arulraja, S. Shaheen // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2020. – V. 38(1). – P. 223-241. doi: 10.1016/j.emc.2019.09.013.
269. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review [Text]/ H. Radner [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2014. –V. 73 (1). – P.114-123.
270. Pfau M.L. Peripheral and central mechanisms of stress resilience [Text]/ M.L. Pfau, S.J. Russo // *Neurobiol Stress.* - 2015. – V. 1. – P. 66–79. DOI: 10.1016/j.ynstr.2014.09.004.
271. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a

- EULAR initiative [Text] / A. Baillet [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2016 Jun. – V.75(6). – P. 965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233. Epub 2016 Mar 16.
272. Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register [Text] / M.J. Cook [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2016. - V. 55(9). - P. 1601-1609.
273. Predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated according to an aggressive treat-to-target protocol [Text]/ N. Olsen [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2018. – V. 57(11). – P. 2022-2031. doi: 10.1093/rheumatology/key202.
274. 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 [Text]/ S. Asai [et al.] // Mod Rheumatol.- March 4. - 2017. - P. 1-6.
275. Preclinical inflammatory rheumatic diseases [Text]/ K. Raza, D.M. Gerlag // Rheum Dis Clin. North. Am. - 2014 Nov. – V. 40(4). – P. 569-80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001. Epub 2014.
276. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden [Text]/ J.T. Einarsson [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2018, Mar 12.
277. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring results of an international, cross-sectional study (COMORA) [Text]/ M. Dougados [et al.] // Annals. of the Rheumatic. Diseases. – 2014. V. 73(1). – P. 62-68. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>.
278. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in outpatients with ankylosing spondylitis [Text]/ A. Nie [et al.] // Clin. Rheumatol. - 2018. – V. 37(8). – P. 2161– 2168. DOI: 10.1007/s10067-018-4190-3.
279. Psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis impact on health-related quality of life and working life: A comparative population-based study [Text]/ J. Rodrigues [et al.] // Acta Reumatol. Port. – 2019. – V. 44(3). – P. 254–265.9.

280. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions [Text]/H. Radner // Wien Klin Wochenschr. - 2016 Nov. – V. 128(21-22). – P. 786-790.
281. Rajan J. Acute Pain in Older Adults: Recommendations for Assessment and Treatment [Text] / J. Rajan, M. Behrends // Anesthesiol Clin. - 2019. – V. 37(3). – P. 507-520. doi: 10.1016/j.anclin.2019.04.009 .
282. Rheumatoid arthritis classification criteria (2010): An American College of Rheumatology [Text]/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // Arthritis Rheum. - 2010. - V.62(9). - P. 2569-2581.
283. Rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update [Text]/ M.A. Stoffer [et al.] // Ann Rheum Dis.- 2016. - V. 75. - P. 16-22. (T2T)
284. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease [Text]/ P.W. Meyer [et al.] // Cardiovasc J Afr.- 2018. - Mar 27. - V. 29. - P. 1-5.
285. Rheumatoid Arthritis [Text] / J. Smolen [et al.] // Nat. Rev Dis. Primers. - 2018. - 4:18001. Published 2018 Feb 8. doi:10.1038/nrdp.2018.1.
286. Relationship between dementia and ankylosing spondylitis: A nationwide, populationbased, retrospective longitudinal cohort study [Text]/ H.D. Jang [et al.] // PLoS ONE. - 2019. – V. 14(1): e0210335. DOI: 10.1371/journal.pone.0210335.
287. Ridgley L.A. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? [Text]/ L.A. Ridgley, F.T. Anderson, F.G. Pratt // Curr Opin Rheumatol. - 2018. - V. 30 (2). - P. 207-214.
288. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? [Text] / V. C. Romao [et al.] // Arthritis Res Ther. - 2017. - V.19 (1). - P. 232-239.
289. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed tolerance of biotherapy registry [Text]/ F. Tubach [et al.] // Arthr. Rheum. – 2009. – V. 60. – P. 1884-1894. DOI:10.1002/art.24632.
290. 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 [Text]/ S. Henaux [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2018. - V. 77 (4). - P. 515-522.

291. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors [Text]/ R. Fleischmann [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* - 2017. - V. 69(2). - P. 277-290. doi: 10.1002/art.39944.

292. 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  $\geq 15$  mg may be overcome with subcutaneous administration [Text]/ M.H. Schiff, J.S. Jaffe, B. Freundlich // *Annals of the Rheumatic Diseases.* - 2014. - V. 73-8. - P. 1549-1551.

293. 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.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2007. - V. 66. - P. 70-75.

294. Sharma J. A review on interleukins: The key manipulators in rheumatoid arthritis [Text] / J. Sharma, S. Bhar, C.S. Devi // *Mod Rheumatol.* - 2017. - 27(5). - P. 723-746. doi: 10.1080/14397595.2016.1266071.

295. Smith J. T. Targeting ADAM10 in Cancer and Autoimmunity [Text] / J.T. Smith, A. Tharakan, R. Martin // *Front Immunol.* - 2020. - V. 11. - P. 499. doi: 10.3389/fimmu.2020.00499.

296. Smolen J.S. Rheumatoid arthritis [Text]/ J.S. Smolen, D. Aletaha, I.B. McInnes // *Lancet.* - 2016. - V. 388(10055). - P. 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-178.

297. Smolen J.S. Treat-to-target: rationale and strategies [Text]/ J. S. Smolen // *Clin Exp Rheumatol.* - 2012. - V. 30(4 Suppl. 73): S2-S6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.

298. Social participation in early and established rheumatoid arthritis patients [Text]/ J. Benka [et al.] // *Disabil Rehabil.* - 2015. - №19. - P.1-8.

299. Social participation in early and established rheumatoid arthritis patient [Text]/ J. Benka [et al.] // *Disabil Rehabil.* - 2016. - V. 38(12). - P. 1172-1179

300. Studenic P. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions [Text] / P. Studenic, J.S. Smolen, D. Aletaha // *Ann Rheum Dis.* - 2012. - V. 71. - P. 1702-1705.
301. Suppressing inflammation in rheumatoid arthritis: Does patient global assessment blur the target? A practice-based call for a paradigm change [Text]/ R.J.O. Ferreira [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* - 2018 Mar. – V.70(3). – P. 369-378.
302. Sustained Remission Improves Physical Function in Patients with Established Rheumatoid Arthritis, and Should Be a Treatment Goal: A Prospective Observational Cohort Study from Southern [Text]/ Sweden / J.T. Einarsson [et al.] // *J Rheumatol.*- 2016. - V. 43(6). - P. 1017-1023.
303. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis [Text] / I. del Rincón [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2015. – V. 74 (6). – P. 1118-1123.
304. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial [Text]/ F. Matcham [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2016. - 55 (2). – P. 268- 278.
305. Synovial Tissue Inflammation Mediated by Autoimmune T Cells [Text]/ Y. Takeuchi [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. - 10:1989. doi: 10.3389/fimmu.2019.01989.
306. Targeting Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor Signaling in Rheumatoid Arthritis: Future Prospects [Text]/ C.Crotti [et al.] // *Drugs.* – 2019. – V. 79(16). – P. 1741-1755. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z.
307. The good, the bad and the ugly – refractory reumatoid arthritis in 2016 [Text]/ M. Unger [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 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>.

308. The biology behind interleukin-6 targeted interventions [Text]/ X. Liu [et al.] // Curr Opin Rheumatol. - 2016. - V. 28. - P. 152-160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255.
309. The use of routinely collected patient-reported outcome measures in rheumatoid arthritis [Text] / M. Hilgsmann [et al.] // Semin. Arthritis. Rheum. - 2018. - V. 48(3). - P. 357-366. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.006
310. The impact of comorbidities on the physical function in patients with rheumatoid arthritis [Text]/ W.V. Marques [et al.] // Revista Brasileira de Reumatologia. - 2016. - V.56. - P.14-21.
311. 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 [Text] / C. Roubille [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2015. - V. 74. - P. 480-489.
312. The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis [Text] / J.J. Wu [et al.] // J. Eur Acad Dermatol Venereol. - 2017. - V. 31(7). - P. 1168-1175. DOI: 10.1111/jdv.14175.
313. The reliability and construct validity of the RACOOL: a rheumatoid arthritis - specific quality of life instrument [Text] / Z. De Long // Brit. J. Rheumatol. - 1997. - V. 36 (8). - P. 878-483.
314. The Activity of JAK/STAT and NF- $\kappa$ B in Patients with Rheumatoid Arthritis [Text]/ J. Swierkot [et al.] // Adv Clin. Exper. Med. - 2016. - V. 25(4). - P. 709-717. doi: 10.17219/acem/61034.
315. Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis [Text] / D.H.Solomon [et al.] // Arthritis Rheum. 2014. - №.66 (4). - P. 775-782.
316. Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis [Text]/ A. Raczkiwicz [et al.] // Arch Med Sci Atheroscler Dis. - 2016. - V.1. - P. e36-e43.
317. Treat-to-target: notas simple as it appears [Text]/ T. Pincus [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. - 2012. - №30 (Suppl 73). - P.10-20.

318. Uciechowski P. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network [Text]/ P. Uciechowski, W. Dempke // *Oncology*. – 2020 – V. 98(3). – P. 131-137. doi: 10.1159/000505099.
319. Van Tuyl L.H. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis [Text]/ L.H. Van Tuyl, K. Michaud // *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):219–237. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010.
320. Van der Heijde D.M. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method [corrected and republished in [Text]/ D.M. Van der Heijde // *J Rheumatol*. – 2000. – V. 27. – P. 261-263].
321. Van Tuyl L.H. Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis [Text] / L. H. Van Tuyl, K. Michaud // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* - 2016. – V. 42(2). – P. 219-237. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010.
322. Watts R.A. Vasculitis and inflammatory arthritis [Text]/ R.A. Watts, D.G. Scott // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. - 2016. - V. 30 (5). - P. 916-931.
323. Wijbrandts C.A. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis [Text] / C.F. Wijbrandts, P.P. Tak // *Mayo Clin Proc.* - 2017. - V.92(7). - P. 1129-1143.
324. Woodworth T.G. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars [Text]/ T.G. Woodworth, A.A. den Broeder // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. – 2015. – №29 (4-5). – P.543-549.
325. Yu M. B. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients [Text] / M.B, Yu, A. Firek, W.H.R. Langridge // *Inflammopharmacology*. - March 12. - V. 2018. - P. 1-10.
326. Zhang A. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization [Text] / A. Zhang, Y.C. Lee // *Curr. Osteoporos Rep.* - 2018. - 16(5). – P. 603-610. doi: 10.1007/s11914-018-0473-5.

## **Публикации по теме диссертации**

### **Статьи в рецензируемых журналах**

1-А. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Treat to target" [текст] / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О.Шарифов, // «Вестник Авиценны». – 2019. - Том 21, №3.- С. 426-431.

2-А. Маджонова М.М. Анализ и рейтинговая оценка информативности классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в ранней диагностике ревматоидного артрита [текст] / К.О. Шарифов, Ф.М. Хомидов, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов // «Вестник Авиценны». – 2017. - Том 19, №4.- С. 501-505.

### **Статьи и тезисы в сборниках конференций**

3-А. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения классификационных критериев ревматоидного артрита – ACR/EULAR, 2010г. и индекса SDAI в реальной клинической практике [текст] / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы международной научно-практической конференции 67-й годичной посвященный 80-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - Душанбе. – 2019.- С.219.

4-А. Маджонова М.М. Изучение и оценка приверженности больных РА в сочетании с ИБС к лечению БПВП [текст] / С.М. Хасанзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов. // Журнал «Научно-практическая ревматология. Тезисы VIII съезда ревматологов России №59(4)». - 2021. – С.510.

5-А. Маджонова М.М. Динамика клинико-иммунологических параметров активности раннего ревматоидного артрита на фоне введения подкожной формы метотрексата [текст] /Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Научно-практическая ревматология. 2021 (приложение). - №59 (4). – С. 508-509.

6-А. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения метотрексата в интенсивном режиме у больных ранним ревматоидным артритом [текст]

/С.Б.Бекмуродзода, К.О.Шарифов, Ё.У.Саидов // Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств. Актуальность проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний. Душанбе. - 2019. -С.119.

7-А. Маджонова М.М. Анализ и оценка эффективности применения подкожной формы метотрексата в интенсивном режиме у больных активным ранним ревматоидным артритом в рамках стратегии "Тreat to target" [текст] /С.Б.Бекмуродзода, К.О.Шарифов // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2019.- С.21.

8-А. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Лечение до достижения цели" [текст] / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О. Шарифов // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2019.- С.117.

9-А. Маджонова М.М. Применение современных международных индексов активности ревматоидного артрита (DAS28, SDAI, CDAI) в оценке эффективности активной контролируемой терапии заболевания, основанной на принципах стратегии T2T в реальной клинической практике [текст] / Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Материалы международной научно-практической конференции (68-ой годичной), посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». - Душанбе. -2020.- С.140-141.

10-А. Маджонова М.М. Комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом до начала активной контролируемой противовоспалительной терапии [текст] / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова //

Материалы XV международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов. – Душанбе. – 2020. – С. 95.

11-А. Маджонова М.М. Состояние комплаентности больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами [текст] / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы юбилейной (70-ой) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием. – Душанбе. – 2022. С. 280-281.

12-А. Маджонова М.М. Результаты активного поиска и спектрального анализа висцеральных проявлений ревматоидного артрита [текст] / М.М. Талабова // Материалы XVIII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Наука и инновация в медицине». - Душанбе. -2023. С.76.

13-А. Маджонова М.М. Комплексная оценка функционального состояния, качество жизни и уровня тревожности у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом [текст] / Х.Р. Махмудзода, М.М. Талабова // Материалы XVIII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2023.-С.75.

14-А. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения различных лекарственных форм метотрексата в терапии больных ревматоидным артритом [текст] / С.М.Хасанзода, К.О.Шарифов // Материалы XVI международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2021.-С. 428-429.

15-А. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения различных лекарственных форм метотрексата в терапии больных ревматоидным артритом в свете имплементации основных принципов

стратегии T2T в реальной клинической практике [текст] / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Д.А. Халилова // Научно-практическая ревматология (приложения). – 2020. - №58 (5). – С. 607.

16-А. Маджонова М.М. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target» у больных ранним ревматоидным артритом [текст] / С.Б. Бекмуродзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Р.Н. Зубайдов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе. – 2019. – С. 119-120.

17-А. Маджонова М.М. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T / [текст] / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, М.М. Талабова, О.Д. Охонова // II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в ревматологии». – Научно-практическая ревматология (приложение). – 2022. - №60 (5). – С. 22.