

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.72-002.772-036.1-085.37-036.8

ВОЛКОВА
Маргарита Васильевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИМИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.22 – ревматология

Минск 2020

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный консультант: **Кундер Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и ревматологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Губкин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Конорев Марат Русланович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 18 марта 2020 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, тел. 277 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ февраля 2020 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием и характеризуется припухлостью, болезненностью и деструкцией суставов, что приводит к тяжелой нетрудоспособности пациентов и их преждевременной смертности [Aletaha D. et al., 2010].

Распространенность РА в общей популяции составляет 0,5-1% [Silman A.J., 2001], по результатам оценки, проведенной в 195 странах в 2017 году, распространенность оказалась равной 246,6, а первичная заболеваемость составила 14,9 на 100 тыс. населения, что на 7,4% и 8,2% соответственно превысило показатели 1990 года [Safiri S. et al., 2017]. В Российской Федерации в 2016 году первичная заболеваемость РА составила 33 232 (22,7 на 100 тыс. человек), всего зарегистрировано 302 516 пациентов (206,4 на 100 тыс. человек) [Лиля А.М. и др., 2018].

Экономическое бремя РА складывается из прямых расходов на оказание медицинской помощи и косвенных затрат вследствие утраты пациентом трудоспособности. В 2013 году общая стоимость РА в США составила 46,7 млрд долларов США [Ma V.Y. et al., 2014]. В Российской Федерации в 2017 году реальные затраты с учетом обеспеченности пациентов биологическими лекарственными средствами (БЛС) составили 131,1 млрд рублей [Лиля А.М. и др., 2018].

Пациенты с РА на 30% чаще нуждаются в посторонней помощи и вдвое чаще здоровых людей ограничены в повседневной деятельности [Dominick K.L. et al., 2004]. По данным К. Eberhardt с соавт. через 10 лет от начала болезни 39% пациентов становятся нетрудоспособными [Eberhardt K. et al., 2007].

Смертность пациентов с РА на 54% выше, чем в общей популяции [van den Hoek J., 2017], частота сердечно-сосудистых событий в 2 раза больше по сравнению со здоровыми лицами [Agca R. et al., 2019]. Установлено, что серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также титры данных аутоантител являются независимыми предикторами преждевременной смертности пациентов с РА [Alemao E. et al., 2019].

Разработка новых классификационных критериев РА [Aletaha D. et al., 2010], использование индексов активности, внедрение в клиническую практику эффективных лекарственных средств (таргетных синтетических, БЛС, ингибиторов «сигнальных молекул»), совершенствование стратегии лечения РА («Лечение до достижения цели» – «*Treat To Target*»), направленной на достижение ремиссии, стандартизированная оценка эффективности лечения привели к значительному улучшению прогноза РА [Smolen J.S. et al., 2016; Aletaha D. et al., 2018; van Vollenhoven R., 2019].

Остается актуальным дальнейшее изучение фундаментальных аспектов патогенеза РА, продолжается поиск новых маркеров активности заболевания и предикторов эффективности лечения, ожидают решения клинические проблемы, связанные с рефрактерностью и вторичной резистентностью к проводимой терапии, разрабатывается дифференцированный подход к лечению РА [Насонов Е.Л., Лиля А.М., 2019].

В последние годы активно обсуждается концепция РА как гетерогенного заболевания с множеством иммунологических вариантов и разнообразными клиническими фенотипами [Firestein G.S., 2014], что позволяет рассматривать РА не как одно заболевание, а как интегральный клинико-иммунологический синдром [McInnes I.V. et al., 2017; McGonagle D. et al., 2018; Насонов Е.Л., Лиля А.М., 2019].

Внутринозологический полиморфизм РА требует дальнейшего изучения [Gibson D.S. et al., 2015]. Актуально расширение представлений о роли аутоантител [Schwenzer A. et al., 2018], цитокинов [Lili M. et al., 2014], ферментативной сывороточной активности [Кундер Е.В. и др., 2012], ферритина при РА и возможности их использования в качестве биомаркеров гетерогенности, активности и прогноза заболевания. Предполагается, что клинические особенности РА могут ассоциироваться с индивидуальными иммунологическими характеристиками пациентов, а выделение основных клинико-иммунологических вариантов заболевания послужит основой для персонализированной терапии [Plant D. et al., 2014; Dennis Jr.G. et al., 2014].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении РА, связанные с применением новых высокотехнологичных БЛС, согласно оценкам экспертов 20-40% пациентов с РА остаются неответчиками на лечение БЛС, до 40% получавших БЛС пациентов не достигают даже минимального улучшения [Nam J.L. et al., 2014].

Таким образом, исследование клинико-иммунологического полиморфизма РА является приоритетной фундаментальной задачей современной ревматологии. Получение сведений о многообразии клинико-иммунологических вариантов РА значительно улучшит диагностику заболевания и в дальнейшем создаст основу для персонализированной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Новые методы прогнозирования эффективности БЛС с учетом клинических и иммунологических предикторов позволят оптимизировать тактику лечения пациентов с РА с целью достижения ремиссии заболевания.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь 22 апреля 2015 года № 166 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы».

Работа выполнена в рамках государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Внутренние болезни», задание 04 «Разработать и внедрить метод дифференцированного лечения аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита) с учетом их клинико-иммунологических особенностей» (№ госрегистрации 20164498, срок выполнения: 2016-2019 годы).

Цель исследования: усовершенствовать диагностику ревматоидного артрита и разработать метод дифференцированного лечения биологическими лекарственными средствами с учетом клинико-иммунологического полиморфизма заболевания, предикторов достижения ремиссии.

Задачи исследования:

1. Изучить факторы, определяющие клиническую гетерогенность ревматоидного артрита, выделить основные варианты заболевания и дать их сравнительную характеристику.

2. Оценить при ревматоидном артрите диагностические характеристики (чувствительность и специфичность) и клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду, Sa-антигену, гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К, гликопротеину 2, сахаромицетам, ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.

3. Выявить клинико-иммунологический полиморфизм ревматоидного артрита на основании результатов оценки уровней аутоантител, цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6 и интерлейкина 17А), ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, ДНКазной активности иммуноглобулинов при клинических вариантах заболевания, а также их взаимосвязей с лабораторными показателями активности воспаления, суставными, системными и нетипичными проявлениями.

4. Выделить основные клинико-иммунологические варианты ревматоидного артрита и провести их сравнительный анализ.

5. Оценить эффективность лечения ревматоидного артрита синтетическими базисными противовоспалительными лекарственными

средствами и биологическими лекарственными средствами в реальной клинической практике.

6. Разработать метод прогнозирования эффективности биологических лекарственных средств (инфликсимаба, тоцилизумаба, ритуксимаба) при ревматоидном артрите.

Объект исследования: 533 пациента с ревматоидным артритом, 50 здоровых лиц.

Предмет исследования: клинические, лабораторные и инструментальные показатели состояния пациентов, аутоантитела (АЦЦП, РФ, антитела к Sa-антигену (анти-Sa), антитела к гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К (анти-гнРНП К), антинуклеарные антитела (АНА), антитела к гликопротеину 2 (анти-GP2), антитела к сахаромикетам (ASCA)), ДНКазная и гиалуронидазная активность сыворотки крови, ДНКазная активность поликлональных иммуноглобулинов, цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 17 А (ИЛ-17А)).

Научная новизна

Выделен особый вариант ревматоидного артрита с нетипичными проявлениями, характеризующийся тяжелым течением заболевания с дебютом в молодом возрасте, выраженными структурными изменениями и функциональной недостаточностью суставов.

Усовершенствована диагностика ревматоидного артрита за счет определения антител к Sa-антигену, гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К, антинуклеарных антител при серонегативном по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидному фактору варианте заболевания. Впервые установлено, что повышенные уровни антител к Sa-антигену, гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К, антинуклеарных антител при ревматоидном артрите не ассоциированы с антителами к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидным фактором, а имеют самостоятельное диагностическое и клиническое значение.

Обоснована новая концепция клинко-иммунологического полиморфизма ревматоидного артрита по результатам оценки уровней аутоантител, цитокинов, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, ДНКазной активности иммуноглобулинов при основных клинических вариантах заболевания, а также их взаимосвязей с суставными, системными и нетипичными проявлениями, лабораторными показателями.

Впервые охарактеризованы клинко-иммунологические варианты ревматоидного артрита, выделенные с учетом наличия антител к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидного фактора и антинуклеарных антител у пациентов с системными проявлениями заболевания и без таковых.

Разработан новый метод прогнозирования эффективности терапии биологическими лекарственными средствами (инфликсимабом, тоцилизумабом, ритуксимабом) с учетом клинических и иммунологических предикторов.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая гетерогенность ревматоидного артрита определяется возрастом дебюта и длительностью заболевания, наличием системных и нетипичных проявлений, осложнений, коморбидных состояний, влияющих на тяжесть заболевания, выраженность структурных изменений и функциональных нарушений суставов.

2. Антитела к Sa-антигену, гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К, антинуклеарные антитела являются дополнительными диагностическими биомаркерами ревматоидного артрита, серонегативного по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидному фактору.

3. Клинико-иммунологический полиморфизм ревматоидного артрита заключается в вариативности иммунологических показателей при различных клинических проявлениях заболевания, а также гетерогенных комбинациях уровней аутоантител, провоспалительных цитокинов, ферритина, ДНКазной активности сыворотки крови и поликлональных иммуноглобулинов, гиалуронидазной активности сыворотки крови, клинических признаков заболевания и лабораторных показателей.

4. Клинико-иммунологический вариант ревматоидного артрита определяется наличием системных проявлений заболевания, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидного фактора, антинуклеарных антител. Ревматоидный артрит без системных проявлений с одновременным наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидного фактора отличается выраженными структурными и функциональными нарушениями. Ревматоидный артрит с системными проявлениями и наличием антинуклеарных антител характеризуется высокой активностью заболевания.

5. Предикторами достижения ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом при лечении инфликсимабом являются отсутствие системных проявлений заболевания и ревматоидного фактора, ритуксимабом – системные проявления ревматоидного артрита, наличие ревматоидного фактора и антинуклеарных антител, тоцилизумабом – количество припухших суставов более 7.

Личный вклад соискателя

Цель и задачи исследования определены совместно с научным консультантом. Соискатель лично провела клиническое исследование всех пациентов, составила базу данных пациентов. Диссертантом самостоятельно

выполнено определение уровней аутоантител, цитокинов, ферментативной сывороточной активности, ДНКазной активности иммуноглобулинов. Статистическая обработка данных выполнена самостоятельно. Результаты проанализированы и изложены автором лично.

Основные результаты исследования опубликованы в 2 монографиях: [1] – личный вклад соискателя 100%, [2] – личный вклад соискателя 50%; 23 статьях [3-25], из них 3 – в моноавторстве [21, 23, 25], личный вклад соискателя 100%, 20 – в соавторстве [3-20, 22, 24], личный вклад соискателя 70%; 2 материалах конференций [26-27], личный вклад соискателя 80%, 35 тезисах докладов [28-62], вклад соискателя 70%. Автор участвовала в подготовке инструкций по применению [63-65], личный вклад 80%.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы диссертации были представлены на конгрессе Европейской противоревматической лиги EULAR-2013 (Мадрид, 2013), 2-м международном конгрессе «Противоречия в ревматологии и аутоиммунности» CORA-2013 (Будапешт, 2013), EULAR-2014 (Париж, 2014), 3-м международном конгрессе CORA-2015 (Сорренто, 2015), EULAR-2015 (Рим, 2015), XV Всероссийском научном форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), 71-й научной сессии ВГМУ (Витебск, 2016), I Калининградском научном иммунологическом форуме (Калининград, 2016), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2016» (Санкт-Петербург, 2016), научной конференции «Салиховские чтения. Спондилоартриты в 21 веке» (Казань, 2016), научной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные состояния» (Москва, 2016), EULAR-2016 (Лондон, 2016), Средиземноморском конгрессе ревматологов (Сараево, 2016), XVI Всероссийском научном форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2017» (Санкт-Петербург, 2017), Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартрозу и мышечно-скелетным заболеваниям WCO-IOF-ESCEO 2017 (Флоренция, 2017), EULAR-2017 (Мадрид, 2017), 13-м симпозиуме по аутоантителам (Дрезден, 2017), Южно-европейской иммунологической школе (Львов, 2017), конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018), WCO-IOF-ESCEO 2018 (Краков, 2018), EULAR-2018 (Амстердам, 2018), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (Минск, 2018), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2018» (Санкт-Петербург, 2018), республиканской конференции с международным участием, посвященной 40-летию

ревматологической службы (Минск, 2018), республиканской конференции с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии (реальность, мифы и противоречия)» (Минск, 2018), WCO-IOF-ESCEO 2019 (Париж, 2019), республиканской конференции с международным участием «Новые методы диагностики и лечения аллергии и иммунодефицитов» (Витебск, 2019), 14-м симпозиуме по аутоантителам (Дрезден, 2019), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2019» (Санкт-Петербург, 2019).

Результаты исследования внедрены в УЗ «Гомельская областная клиническая больница», УЗ «Гродненская областная клиническая больница», УЗ «Брестская областная больница», УЗ «Могилевская областная больница», УЗ «Гомельская городская клиническая больница», УЗ «Могилевская поликлиника № 8», УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Брестская центральная городская больница», ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №1», в 1-й городской больнице г. Ташкента, в клинике Ташкентской медицинской академии, в клинике Днепропетровской медицинской академии, в КНП «Криворожская городская больница № 9»; используются в учебном процессе УО «Гродненский государственный медицинский университет», Ташкентской медицинской академии (18 актов внедрения).

Опубликование результатов диссертации

Основные результаты исследования опубликованы в 2 монографиях (1 в единоличном авторстве), 23 статьях в журналах (3 в моноавторстве), в том числе 22 статьях, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 2 материалах конференций, 35 тезисах докладов общим объемом 32,02 авторских листа (11,15 авторских листа в единоличном авторстве – 34,82%). Утверждены 3 инструкции по применению: «Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита» (регистрационный № 093-1116, утверждена 30.11.2016), «Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и других воспалительных полиартропатий (регистрационный № 099-0918, утверждена 30.11.2018), «Метод прогнозирования эффективности биологических лекарственных средств при ревматоидном артрите» (регистрационный № 009-0319, утверждена 06.03.2019).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 6 глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы собственных

исследований), заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 170 страницах. Материал иллюстрирован 18 рисунками, 90 таблицами. Библиографический список включает 399 источников литературы (в том числе 65 собственных), из них 325 – на английском языке, 74 – русскоязычные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований [Idanpaan-Heikkila J.E. et al., 2001], по дизайну является когортным сплошным поперечным с проспективным наблюдением и ретроспективным анализом. Все пациенты подписали информированное согласие на сбор и обработку персональной клинической информации и использование сыворотки крови в научных целях.

Критериями включения являлись: наличие подписанного информированного согласия, достоверный диагноз РА [Aletaha D. et al., 2010], возраст старше 18 лет. Анализ клинических проявлений и оценка эффективности лечения проводились в когорте из 533 пациентов с РА. Все пациенты осматривались однократно во время амбулаторного визита или в период госпитализации. Пациенты наблюдались в следующих учреждениях здравоохранения Республики Беларусь: «1-я городская клиническая больница» г. Минска, «11-я городская клиническая больница» г. Минска, «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеотерапии», «Гомельская областная клиническая больница», «Могилевская областная больница», «Гродненская областная клиническая больница», «Витебская областная клиническая больница», «Гомельская городская клиническая больница», «Брестская областная больница», «3-я центральная районная клиническая поликлиника» г. Минска, «Витебская городская клиническая поликлиника № 3», «Могилевская поликлиника № 8».

Заполняли карту-форму пациента с РА, утвержденную Министерством здравоохранения Республики Беларусь [Кундер Е.В. и др., 2016]. При объективном исследовании определяли число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС) из 68/66 и 28, боль и активность заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), активность заболевания врачом по ВАШ. Активность РА оценивали по DAS28-CRP [Prevo M.L. et al., 1995], CDAI и SDAI [Aletaha D. et al., 2005]. Ремиссии РА соответствовали значения индекса DAS28-CRP < 2,6, низкой активности – $\geq 2,6$, но $\leq 3,2$, умеренной активности – $> 3,2$, но $\leq 5,1$, высокой активности – $> 5,1$ [Prevo M.L. et al., 1995]. Функциональный класс (ФК) определяли по рекомендациям Американской коллегии ревматологов [Hochberg M.C. et al.,

1992]. Анализировали результаты выполненных в течение 12 месяцев до осмотра рентгенограмм кистей и стоп в прямой проекции. Рентгенологическая стадия РА устанавливалась в соответствии с классификацией Штейнброекера [Pincus T. et al., 1997]. Принимались во внимание результаты рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника и тазобедренных суставов. Спондилит и сакроилиит верифицировали в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [Van der Linder S. et al., 1984], коксит в соответствии с рекомендациями [Дубинина Т.В. и др., 2015]. Учитывались системные проявления РА. Коморбидная патология выявлена у 319 (59,84%) пациентов и представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы у 158 (29,64%), эндокринной – у 114 (21,38%), желудочно-кишечного тракта – у 111 (20,82%), мочеполовой системы – у 55 (10,31%), опорно-двигательного аппарата – у 31 (5,81%), заболеваниями дыхательной системы – у 15 (2,81%) пациентов. Проанализировано лечение синтетическими базисными противовоспалительными лекарственными средствами (сБПЛС) и глюкокортикоидами (ГКС). Создана и зарегистрирована электронная база данных «База данных клинических и лабораторно-инструментальных проявлений ревматоидного артрита», регистрационное свидетельство № 17618 15446 от 03.05.2018 г.

Для дальнейшего лабораторного исследования (определение в сыворотке крови аутоантител, цитокинов, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, ДНКазной активности поликлональных иммуноглобулинов) и изучения клинико-иммунологического полиморфизма из исходной сплошной когорты была сформирована выборка из 270 пациентов на основании отсутствия следующих критериев невключения: наличие (в настоящее время или в анамнезе) иммуновоспалительных и аутоиммунных неревматических заболеваний; использование ГКС (внутри в дозе более 10 мг в сутки по преднизолону, пульс-терапия и/или внутрисуставные введения в течение последних 12 месяцев), установленный диагноз острой или обострения хронической инфекции на момент осмотра; наркомания, алкоголизм; декомпенсированные хронические неинфекционные заболевания; демиелинизирующие заболевания; злокачественные новообразования; лимфопролиферативные заболевания; трансплантация органа; беременность.

Характеристика пациентов с РА представлена в таблице 1.

Оценка эффективности терапии традиционными сБПЛС проводилась в когорте из 533 пациентов с РА путем определения числа пациентов, достигших ремиссии, низкой, умеренной и высокой активности заболевания по индексу DAS28-CRP [Prevo M.L. et al., 1995].

Таблица 1. – Характеристика пациентов с РА

Признаки	Все пациенты с РА, n=533	Пациенты, которым выполнено лабораторное исследование, n=270
Мужчины, n (%)	97 (18,20)	49 (18,15)
Женщины, n (%)	436 (81,80)	221 (81,85)
Возраст, лет	53,00; 95% ДИ: 52,00-55,00	52,80; 95% ДИ: 51,70-54,80
Возраст дебюта РА, лет	48,00; 95% ДИ: 45,00-49,80	48,20; 95% ДИ: 44,00-49,60
Возраст верификации РА, лет	49,00; 95% ДИ: 47,00-51,00	49,10; 95% ДИ: 47,30-52,00
Длительность РА, месяцы	40,00; 95% ДИ: 36,00-57,60	41,00; 95% ДИ: 36,50-57,90
Длительность <12 месяцев, n (%)	139 (26,08)	72 (26,67)
Длительность 12-120 месяцев, n (%)	273 (51,22)	138 (51,11)
Длительность >120 месяцев, n (%)	121 (22,70)	60 (22,22)
Системные проявления, n (%)	95 (17,82)	95 (35,18)
Ремиссия по DAS28-CRP, n (%)	123 (23,08)	62 (22,96)
Низкая активность, n (%)	42 (7,88)	21 (7,78)
Умеренная активность, n (%)	192 (36,02)	97 (35,93)
Высокая активность, n (%)	176 (33,02)	90 (33,33)
DAS28-CRP	4,42; 95% ДИ: 4,28-4,59	4,44; 95% ДИ: 4,30-4,61
SDAI	23,52; 95% ДИ: 21,18-25,42	23,88; 95% ДИ: 21,42-25,68
CDAI	23,00; 95% ДИ: 21,21-25,08	23,10; 95% ДИ: 21,34-25,28
ФК 0, n (%)	2 (0,37)	1 (0,37)
ФК 1, n (%)	125 (23,45)	63 (23,33)
ФК 2, n (%)	373 (69,98)	187 (69,25)
ФК 3, n (%)	30 (5,62)	15 (5,55)
ФК 4, n (%)	3 (0,58)	4 (1,50)
Рентгенстадия 0, n (%)	2 (0,37)	1 (0,37)
Рентгенстадия I, n (%)	83 (15,57)	42 (15,56)
Рентгенстадия II, n (%)	264 (49,53)	132 (48,89)
Рентгенстадия III, n (%)	142 (26,64)	72 (26,67)
Рентгенстадия IV, n (%)	42 (7,89)	23 (8,51)
РФ-позитивные, n (%)	373 (69,98)	192 (71,12)
АЦЦП-позитивные, n (%)	411 (77,11)	209 (77,41)
Без терапии сБПЛС, n (%)	60 (11,25)	31 (11,48)
Метотрексат, n (%)	400 (75,04)	203 (75,19)
Доза метотрексата, мг/нед.	12,50; 95% ДИ: 10,00-12,50	12,50; 95% ДИ: 10,00-12,50
Сульфасалазин, n (%)	34 (6,37)	17 (6,29)
Лефлуномид, n (%)	25 (4,69)	12 (4,44)
Гидроксихлорохин, n (%)	3 (0,56)	1 (0,37)
Комбинирование сБПЛС, n (%)	11 (2,09)	6 (2,23)
ГКС в дозе ≤10 мг в сутки по преднизолону, n (%)	205 (38,46)	104 (38,51)
ГКС в дозе >10 мг в сутки по преднизолону (перорально, в/в, в/м), n (%)	14 (2,62)	0
ГКС внутрисуставно, n (%)	20 (3,75)	0

Анализ эффективности лечения БЛС (инфликсимабом, тоцилизумабом, ритуксимабом) проводился путем проспективного пассивного наблюдения в течение 54 недель за 120 пациентами, которым терапия была назначена в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным приказом № 522 от 10.05.2012 Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Инфликсимаб получали 45 пациентов, тоцилизумаб – 53, ритуксимаб – 22 пациента.

Инфликсимаб назначался внутривенно в дозе 3 мг/кг на 0, 2, 6 неделе и затем каждые 8 недель. На фоне лечения наблюдались следующие нежелательные явления: кожный псориаз *de novo* (парадоксальный побочный эффект) – 1 пациент (на 30-й неделе), инфузионная реакция – 1 пациент (на 30-й неделе терапии). Лечение инфликсимабом у всех пациентов было продолжено до 54-й недели.

Тоцилизумаб получали внутривенно в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 недели в течение 54 недель 16 пациентов (30,18%), подкожно в дозе 162 мг/0,9 мл 1 раз в неделю – 37 (69,82%) пациентов. На фоне лечения тоцилизумабом наблюдались следующие нежелательные явления: аллергическая реакция в месте подкожного введения – 2 пациента (на 6-й и 8-й неделе лечения), внегоспитальная пневмония (на 30-й неделе лечения), повышение трансаминаз – 2 пациента (на 8-й и 12-й неделе лечения). У всех пациентов лечение тоцилизумабом было продолжено до 54-й недели.

Ритуксимаб назначался внутривенно в дозе 500 мг – 2 инфузии с интервалом в 2 недели каждые 6 месяцев в течение 54 недель с проведением стандартной премедикации. На фоне лечения ритуксимабом нежелательных явлений не наблюдалось.

Эффективность лечения БЛС оценивали на 14-й (только для инфликсимаба), 30-й и 54-й неделях (для инфликсимаба, тоцилизумаба и ритуксимаба) путем определения числа пациентов, достигших ремиссии, низкой, умеренной и высокой активности заболевания по индексу DAS28-CRP, а также учитывали достижение: ремиссии (DAS28-CRP <2,6), хорошего ответа (снижение DAS28-CRP на 1,2 и более от исходного), удовлетворительного ответа (снижение DAS28-CRP на 0,6-1,2 от исходного) и неответа (снижение DAS28-CRP менее 0,6 от исходного) [Prevo M.A. et al., 1995].

Характеристика пациентов с РА, получавших лечение БЛС, приведена в таблице 2.

Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых добровольцев, 45 женщин (90,00%), 5 мужчин (10,00%), средний возраст – 53,12±7,67 лет. Различий по возрасту и полу между пациентами и добровольцами не было ($p>0,05$).

Таблица 2. – Характеристика пациентов с РА, получавших лечение БЛС

Показатель	Пациенты, получавшие инфликсимаб, n=45	Пациенты, получавшие тоцилизумаб, n=53	Пациенты, получавшие ритуксимаб, n=22
Мужчины, n (%)	4 (8,89)	3 (5,66)	3 (13,64)
Женщины, n (%)	41 (91,11)	50 (94,34)	19 (86,36)
Возраст, годы	47,00±13,26	45,5±11,79	44,26±13,33
Возраст дебюта РА, лет	41,25±14,51	41,88±13,14	36,91±15,18
Возраст верификации РА, лет	44,15±13,21	44,85±12,95	38,91±14,25
Длительность заболевания, месяцы	41,00; 95% ДИ: 28,10-81,85	115,00; 95% ДИ: 71,31-144,00	98,00; 95% ДИ: 36,00-148,00
Длительность <12 месяцев, n (%)	7 (15,56)	3 (5,66)	1 (4,54)
Длительность 12-120 месяцев, n (%)	36 (80,00)	40 (75,47)	18 (81,82)
Длительность >120 месяцев, n (%)	2 (4,44)	10 (18,87)	3 (13,64)
Системные проявления, n (%)	3 (6,67)	11(20,75)	5 (22,72)
DAS28-CRP	7,55±1,42	6,69±1,20	6,72±1,08
Высокая активность, n (%)	45 (100)	53 (100)	22 (100)
SDAI	21,13±5,74	27,52±17,01	30,03±18,74
CDAI	30,48±9,05	27,50±15,87	28,75±15,89
ФК 1, n (%)	9 (20,00)	10 (18,86)	5 (22,73)
ФК 2, n (%)	33 (73,33)	39 (73,58)	17 (77,27)
ФК 3, n (%)	3(6,67)	3 (5,66)	0
ФК 4, n (%)	0	1 (1,90)	0
Рентгенстадия I, n (%)	3 (6,67)	2 (3,77)	2 (9,09)
Рентгенстадия II, n (%)	28 (62,22)	24 (45,28)	9 (40,91)
Рентгенстадия III, n (%)	14 (31,11)	23 (43,39)	11 (50,00)
Рентгенстадия IV, n (%)	0 (0)	4 (7,56)	0
РФ-позитивные, n (%)	26 (57,78)	37 (69,81)	19 (86,36)
АЦЦП-позитивные, n (%)	30 (66,67)	39 (73,58)	19 (86,36)
Без терапии сБПЛС	0	5 (9,43)	0
Метотрексат, n (%)	40 (88,89)	42 (79,25)	20 (90,90)
Доза метотрексата, мг/нед.	15,00; 95% ДИ: 15,00-15,00	12,50; 95% ДИ: 6,20-15,00	15,00; 95% ДИ: 10,00-15,00
Сульфасалазин, n (%)	2 (4,44)	1 (1,89)	0
Лефлуномид, n (%)	3 (6,67)	3 (5,66)	1 (4,55)
Гидроксихлорохин, n (%)	0	0	1 (4,55)
Комбинирование сБПЛС, n (%)	0	2 (3,77)	0
ГКС в дозе ≤10 мг в сутки по преднизолону, n (%)	23 (51,11)	28 (52,83)	11 (50,00)

АЦЦП и анти-Sa оценивали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Euroimmun (Германия), анти-гРНП К, ASCA, анти-GP2 – тест-систем Medipan (Германия). РФ оценивали методом кинетической нефелометрии на анализаторе Beckman Coulter (США). АНА определяли методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) с помощью тест-систем Euroimmun (Германия) и с применением автоматизированной системы учета НИФ AKLIDES (Medipan, Германия).

Специфические аутоантитела анализировали на платформе AKLIDES Cytobead (Medipan, Германия) с использованием антигенов: SS-A 52, SS-A 60, SS-B, ds-DNA, CENP-B, Sm, RNP/Sm. Субстратами для ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови были ДНК тимуса теленка («Sigma», США) и гиалуронат натрия 1% («Rottapharm», Ирландия). Методы определения ДНКазной и гиалуронидазной активности основаны на образовании сгустков ДНК и гиалуроновой кислоты 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактатом [Генералов И.И. и др., 2007]. Ферритин определяли методом ИФА с использованием тест-систем ХОП «ИБОХ» (Республика Беларусь), ФНО α , ИЛ-6 – с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Российская Федерация), ИЛ-17А – тест-систем Invitrogen (Германия). Детекцию антилекарственных антител (АЛА) проводили с помощью тест-систем ЗАО «Биокад» (Российская Федерация) исходно, на 14-й (только к инфликсимабу), 30-й и 54-й неделях лечения (к инфликсимабу, тоцилизумабу, ритуксимабу). Определяли связывающие (САТ) и нейтрализующие антитела (НАТ).

Статистический анализ осуществлялся с помощью программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и MedCalc 18.11.6. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали средним значением и средним квадратическим отклонением. Количественные показатели признаков, не имеющих нормального распределения, описывались медианой, 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля). При сравнении количественных показателей в 3 и более выборках использовали критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента. Для сопоставления показателей, не имеющих нормального распределения, использовали критерий Манна–Уитни для независимых переменных и критерий Вилкоксона для зависимых переменных. Уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$. Достоверность различий относительных величин анализировалась по критерию χ^2 и точному критерию Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием метода ранговых корреляций Спирмена. Для прогнозирования эффективности лечения использовали логистический регрессионный анализ и точный критерий Фишера. Диагностическая точность тестов оценивалась с помощью ROC-анализа. Для апробации надежности метода прогнозирования эффективности лечения БЛС пациентов с РА на контрольной выборке использовали точный критерий Фишера.

Результаты собственных исследований

Клинические варианты РА

С учетом основных классификационных признаков РА [Каратеев Д.Е. и др., 2008] у 533 пациентов проведен сравнительный анализ клинических вариантов заболевания в зависимости от возраста дебюта РА, длительности заболевания, основных клинических проявлений.

В зависимости от возраста дебюта выделен РА, начавшийся в детском и юношеском возрасте (до 18 лет); в трудоспособном возрасте (18-60 лет); в пожилом и старческом возрасте (старше 60 лет). РА, начавшийся в детском возрасте, характеризовался более выраженными структурными нарушениями, так, III и IV рентгенологические стадии наблюдались у 56,52% пациентов по сравнению с 34,48% в группе трудоспособного и 28,01% в группе пожилого и старческого возраста ($p > 0,05$). У пациентов с дебютом РА в трудоспособном возрасте установлена недостаточная эффективность лечения. Умеренную и высокую степень активности заболевания по DAS28-CRP имели 69,09% пациентов на фоне приема низких и средних доз метотрексата (12,50 мг/нед; 95% ДИ: 10,00-12,50). Пациенты с РА, начавшемся в пожилом и старческом возрасте, имели сходный профиль структурных и функциональных нарушений по сравнению с пациентами, заболевшими РА в трудоспособном возрасте, но длительность РА у них была в 2 раза меньше ($p < 0,05$). Данный факт указывает на недостаточную эффективность лечения РА в пожилом возрасте, связанную с преобладанием терапии ГКС (49,33% пациентов, $p < 0,05$) и использованием низких доз метотрексата (10,00 мг/нед.; 95% ДИ: 10,00-10,00).

В зависимости от длительности заболевания выделен ранний РА (до 12 месяцев); РА длительностью от 12 до 120 месяцев; РА длительностью более 120 месяцев. С увеличением длительности болезни чаще наблюдались системные проявления заболевания, которые достигали наибольшей частоты при РА длительностью более 120 месяцев ($p < 0,0001$) по сравнению с ранним РА и РА длительностью 12-120 месяцев. В то же время частота встречаемости вторичного синдрома Шегрена не различалась в изучаемых группах ($p > 0,05$). При сравнении активности РА в зависимости от длительности заболевания установлено, что показатели DAS28-CRP, SDAI и CDAI при раннем РА и РА длительностью более 120 месяцев не различались ($p > 0,05$), но были значимо выше ($p < 0,01$), чем при РА длительностью 12-120 месяцев. Доля пациентов, находящихся в ремиссии при раннем РА и РА длительностью более 120 месяцев, была значимо меньше, чем при РА длительностью 12-120 месяцев ($p < 0,0001$). Структурные и функциональные нарушения предсказуемо нарастали с увеличением длительности заболевания и были максимальными при РА длительностью более 120 месяцев. Пациенты с ранним РА получали более низкие дозы метотрексата, чем пациенты с РА длительностью 12-120 месяцев

и более 120 месяцев ($p < 0,0001$), что может быть связано с назначением стартовой дозы метотрексата для оценки его переносимости. При РА длительностью 12-120 месяцев и более 120 месяцев дозы метотрексата не различались ($p > 0,05$).

С учетом клинической картины заболевания пациенты были разделены на следующие группы: РА без системных проявлений; РА с системными проявлениями; РА с нетипичными проявлениями, протекающий с клиническими признаками, характерными для других ревматических заболеваний; РА с осложнениями.

Системные проявления РА наблюдались у 21,67% пациентов. Наиболее частыми системными проявлениями были ревматоидные узелки (55,75% от всех системных проявлений), амиотрофия (13,68%), вторичный синдром Шегрена (12,63%), и лихорадка (11,58%). Пациенты с наличием и без системных проявлений были сопоставимы по полу, возрасту, активности заболевания ($p > 0,05$). РА с системными проявлениями можно охарактеризовать как наиболее тяжелый, так как в этом случае заболевание начиналось в более молодом возрасте ($p < 0,05$), приводило к выраженным структурным нарушениям (доля пациентов с IV рентгенологической стадией (15,79%) значительно больше по сравнению с группой без системных проявлений (6,16%, $p < 0,05$)).

Нетипичные для РА признаки присутствовали у 10,88% пациентов и были представлены: энтезитом (51,72% от всех нетипичных проявлений), спондилитом (17,24%), сакроилиитом, кокситом, псориазом и инфекцией *Chlamydia trachomatis* в анамнезе (все по 12,07%), увеитом (3,45%), ахиллобурситом, склеродактилией и эритематозной сыпью (все по 1,72%). Overlap-синдром с другими ревматическими заболеваниями установлен у 4 пациентов (в 2 случаях – РА и анкилозирующий спондилит, по 1 случаю – РА и системный склероз, РА и системная красная волчанка). Пациенты с наличием нетипичных проявлений и без них были сопоставимы по полу, активности заболевания, структурным и функциональным нарушениям ($p > 0,05$). Пациенты с нетипичными проявлениями были моложе и заболели РА раньше ($p < 0,05$), имели меньшую длительность болезни ($p < 0,0001$), получали более высокие дозы метотрексата ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без нетипичных проявлений.

Осложнения РА выявлены у 15,62% пациентов и представлены: остеопорозом – в 9,00% случаев, вторичным остеоартрозом – в 4,88%, амилоидозом – в 0,38% случаев. Пациенты с осложнениями были старше пациентов без осложнений, заболели РА позже ($p < 0,001$), имели большую длительность болезни ($p < 0,0001$), выраженные структурные изменения и функциональные нарушения ($p < 0,05$), чаще получали лечение ГКС ($p < 0,01$).

Результаты определения аутоантител при РА

Результаты определения уровней и частот встречаемости аутоантител у пациентов с РА представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Уровни и частоты встречаемости аутоантител у пациентов с РА

Показатель	Пациенты с РА, n=270	Здоровые лица, n=50	Значимость различий
Уровень АЦЦП, ед./л	156,00; 95% ДИ: 104,88-197,50 25-75%: 12,14-451,00	0,43; 95% ДИ: 0,33-0,56 25-75%: 0,33-0,56	p<0,0001
Частота встречаемости АЦЦП, n (%)	209 (77,41)	0 (0)	p<0,0001
Уровень РФ, ед./л	56,00; 95% ДИ: 41,00-64,43 25-75%: 4,80-126,98	0,00; 95% ДИ: 0,00-8,00 25-75%: 0,00-8,00	p<0,0001
Частота встречаемости РФ, n (%)	192 (71,11)	0 (0)	p<0,0001
Уровень анти-Sa, ед./л	23,61; 95% ДИ: 20,81-30,04 25-75%: 12,32-49,49	0,915; 95% ДИ: 0,00-1,98 25-75%: 0,00-2,43	p<0,0001
Частота встречаемости анти-Sa, n (%)	163 (60,37)	1 (2,00)	p<0,0001
Уровень анти-гРНП К, ед./л	8,05; 95% ДИ: 6,51-11,18 25-75%: 3,17-19,08	6,04; 95% ДИ: 6,08-7,53 25-75%: 6,04-8,02	p=0,36
Частота встречаемости анти-гРНП К, n (%)	63 (23,33)	0 (0)	p=0,0043
Уровень АНА, усл. ед.	0,00; 95% ДИ: 0,00-0,00 25-75%: 0,00-325,54	0,00; 95% ДИ: 0,00-0,00 25-75%: 0,00-0,00	p=0,0014
Частота встречаемости АНА, n (%)	99 (36,67)	0 (0)	p<0,0001

Характеристики тестов диагностики РА на основе определения АЦЦП, РФ, анти-Sa, анти-гРНП К и АНА представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Аналитические характеристики тестов диагностики РА на основе определения АЦЦП, РФ, анти-Sa, анти-гРНП К и АНА

Показатель	Чувствительность	Специфичность
Все пациенты с РА		
АЦЦП	78,01; 95% ДИ: 73,80-81,80	100,00; 95% ДИ: 89,30-100,0
РФ	70,64; 95% ДИ: 66,30-74,70	96,97; 95% ДИ: 84,20-99,50
Анти-Sa	60,53; 95% ДИ: 53,20-67,50	90,55; 95% ДИ: 82,20-99,40
Анти-гРНП К	23,24; 95% ДИ: 17,40-30,00	100,00; 95% ДИ: 88,30-100,00
АНА	36,34; 95% ДИ: 27,30-46,60	100,00; 95% ДИ: 88,30-100,00
Пациенты с серонегативным по АЦЦП и РФ РА		
Анти-Sa	50,00; 95% ДИ: 26,10-73,90	96,77; 95% ДИ: 83,20-99,50
Анти-гРНП К	55,56; 95% ДИ: 35,30-74,50	100,00; 95% ДИ: 95,70-100,00
АНА	54,55; 95% ДИ: 23,50-83,10	100,00; 95% ДИ: 88,70-100,00

При сравнении аналитических характеристик тестов на основе определения АЦЦП, РФ, анти-Sa антител, анти-гнРНП К и АНА установлено, что площадь под ROC-кривой теста на основе определения АЦЦП была наибольшей и значимо превышала площадь под ROC-кривой тестов на основе определения анти-Sa антител ($p=0,012$), анти-гнРНП К антител ($p<0,0001$) и АНА ($p<0,0001$), но значимо не отличалась от площади под ROC-кривой теста на основе определения РФ ($p>0,05$). Площадь под ROC-кривой теста на основе определения РФ была значимо больше по сравнению с площадью под ROC-кривой тестов на основе определения анти-гнРНП К антител ($p=0,001$) и АНА ($p=0,0005$), но не отличалась от площади под ROC-кривой теста на основе определения анти-Sa антител ($p>0,05$). При серонегативном по АЦЦП и РФ РА тесты на основе определения анти-Sa антител, анти-гнРНП К и АНА были диагностически значимы ($p<0,05$) и не различались между собой по площади под ROC-кривой ($p>0,05$).

Выявлены следующие ядерные паттерны свечения АНА при РА: гранулярный – 65,79% (рисунок 1), гомогенный – 21,05% (рисунок 2), центромерный – 2,63%, смешанный (всего) – 7,9%, смешанные: гранулярный и точки в ядре, гранулярный и нуклеолярный, нуклеолярный и точки в ядре – каждый по 2,63%. Положительные результаты определения специфических аутоантител минимум к одному ядерному антигену установлены у 39,47% АНА-позитивных пациентов. Специфичные АНА при РА были представлены: анти-SS-A 60 – у 31,57% пациентов, анти-SS-A 52 – у 23,68%, анти-dsDNA – у 13,15%, анти-CENP-B – у 5,26% пациентов, анти-SS-B и анти-RNP/Sm – по 2,63% пациентов.

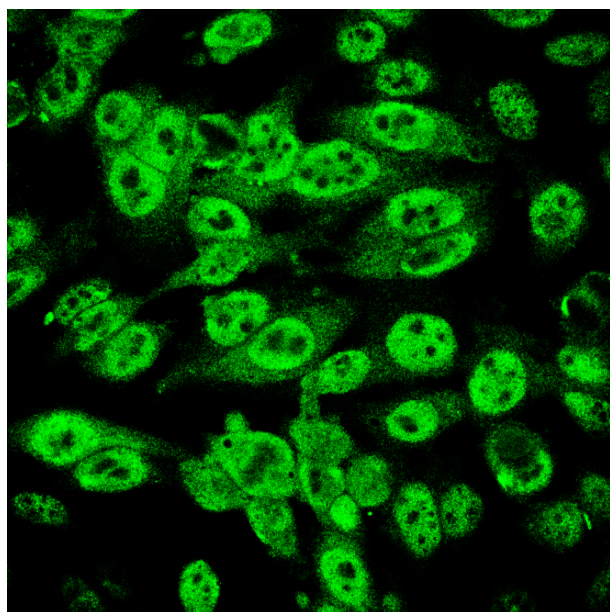


Рисунок 1. – Гранулярный ядерный тип свечения АНА у пациента с РА

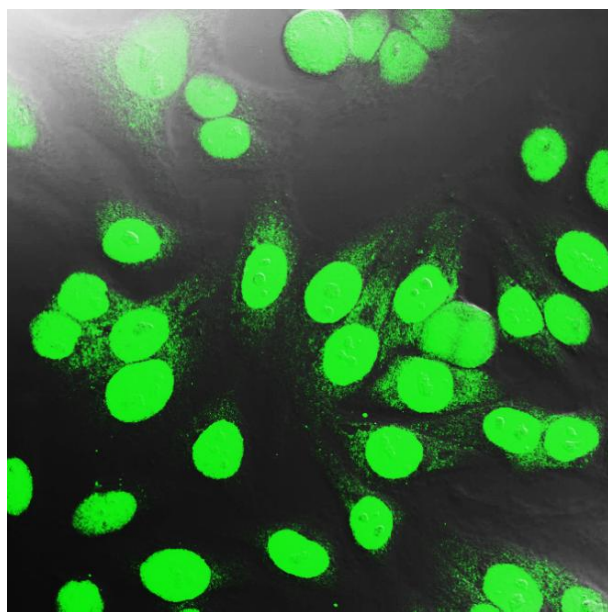


Рисунок 2. – Гомогенный ядерный тип свечения АНА у пациента с РА

Не выявлено различий между уровнями анти-GP2 и частотами встречаемости анти-GP2 и ASCA у пациентов с РА и здоровых лиц ($p>0,05$). Уровни ASCA ($p<0,05$) оказались выше у здоровых лиц.

Результаты определения цитокинов, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, ДНКазной активности поликлональных иммуноглобулинов у пациентов с РА

Результаты определения цитокинов, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной сывороточной активности, ДНКазной активности иммуноглобулинов у пациентов с РА представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Уровни цитокинов, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной сывороточной активности, ДНКазной активности поликлональных иммуноглобулинов у пациентов с РА

Показатель	Пациенты с РА, n=270	Здоровые лица, n=50	Значимость различий
ФНО α , нг/л	0,00; 95% ДИ: 0,00-1,34; 25-75%: 0,00-2,60	0,00; 95% ДИ: 0,00-0,00; 25-75%: 0,00-0,00	$p>0,05$
ИЛ-6, нг/л	6,63; 95% ДИ: 2,99-16,52; 25-75%: 2,01-87,22	0,11; 95% ДИ: 0,00-0,70; 25-75%: 0,00-0,47	$p<0,0001$
ИЛ-17А, нг/л	0,00; 95% ДИ: 0,00-4,67; 25-75%: 0,00-18,99	0,00; 95% ДИ: 0,00-0,00; 25-75%: 0,00-0,00	$p=0,0094$
Ферритин, мкг/л	117,81; 95% ДИ: 71,89-198,97; 25-75%: 38,06-325,02	41,16; 95% ДИ: 17,38-160,65; 25-75%: 20,14-172,47	$p=0,029$
ДНКазная сывороточная активность, баллы	3,00; 95% ДИ: 2,50-3,00; 25-75%: 2,00-3,00	0,00; 95% ДИ: 0,00-1,00; 25-75%: 0,00-1,00	$p<0,0001$
Гиалуронидазная сывороточная активность, баллы	3,00; 95% ДИ: 3,00-3,00; 25-75%: 2,00-4,00	0,00; 95% ДИ: 0,00-1,00; 25-75%: 0,00-1,00	$p<0,0001$
ДНКазная активность поликлональных иммуноглобулинов, баллы	4,00; 95% ДИ: 3,00-4,00; 25-75%: 2,50-4,50	1,00; 95% ДИ: 1,00-2,00; 25-75%: 0,00-2,00	$p<0,0001$

У пациентов с РА выявлены взаимосвязи между ИЛ-6 и СРБ ($r=0,66$, $p=0,032$), рентгенологической стадией ($r=0,68$, $p=0,031$); ИЛ-17А и рентгенологической стадией ($r=0,48$, $p=0,022$), наличием РФ ($r=0,61$, $p=0,005$), системными проявлениями ($r=0,46$, $p=0,038$); уровнями ферритина и СРБ ($r=0,55$, $p=0,004$), АНА ($r=0,60$, $p=0,01$), РФ ($r=0,51$, $p=0,023$). ДНКазная активность сыворотки обратно коррелировала с РФ ($r=-0,65$, $p=0,022$) и системными проявлениями ($r=-0,52$, $p=0,045$). Гиалуронидазная активность сыворотки была взаимосвязана с уровнем АЦЦП ($r=0,57$, $p=0,026$) и рентгенологической стадией ($r=0,56$, $p=0,021$). ДНКазная активность иммуноглобулинов коррелировала с ДНКазной активностью сыворотки ($r=0,59$, $p=0,012$), СОЭ ($r=0,58$, $p=0,029$), СРБ ($r=0,57$, $p=0,019$).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с основными клиническими вариантами РА

Уровни и частоты встречаемости АЦЦП, РФ, анти-Sa, анти-гнРНП К и АНА, а также уровни ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-17А, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной активности, ДНКазной активности иммуноглобулинов в зависимости от возраста дебюта РА не различались ($p > 0,05$). При РА, начавшемся в детском возрасте, установлены взаимосвязи РФ с DAS28-CRP ($r=0,63$, $p=0,019$) и анти-Sa антител с СРБ ($r=0,85$, $p=0,025$). Системные проявления в данной группе были ассоциированы с серонегативностью по РФ ($r=-0,63$, $p=0,006$). При РА, начавшемся в трудоспособном возрасте, установлены взаимосвязи ферритина и ИЛ-6 ($r=0,34$, $p=0,009$), СРБ ($r=0,31$, $p=0,021$); ИЛ-6 и СРБ ($r=0,38$, $p=0,041$); ИЛ-17А и РФ ($r=0,36$, $p=0,026$). При РА, начавшемся в пожилом и старческом возрасте, определены ассоциации АНА и SDAI ($r=0,53$, $p=0,049$), CDAI ($r=0,53$, $p=0,049$), DAS28-CRP ($r=0,54$, $p=0,043$), а также ферритина и SDAI ($r=0,76$, $p=0,044$), CDAI ($r=0,76$, $p=0,044$), DAS28-CRP ($r=0,88$, $p=0,02$).

Уровни АЦЦП и РФ нарастали при увеличении продолжительности РА и были значимо выше при РА длительностью 12-120 месяцев и более 120 месяцев по сравнению с ранним РА ($p=0,015$ и $p=0,005$ соответственно). Уровни анти-Sa антител были значимо выше при РА длительностью 12-120 месяцев и более 120 месяцев по сравнению с ранним РА ($p=0,005$ и $p=0,029$ соответственно). Частоты встречаемости АЦЦП, РФ и анти-Sa антител в зависимости от длительности заболевания не различались. Уровни и частоты анти-гнРНП К и АНА, а также уровни ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-17А, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной активности не различались в зависимости от продолжительности РА ($p > 0,05$). При РА длительностью менее 12 месяцев гиалуронидазная сывороточная активность была связана с уровнем АЦЦП ($r=0,55$, $p=0,041$), длительностью заболевания ($r=0,50$, $p=0,046$). При РА длительностью 12-120 месяцев ДНКазная сывороточная активность коррелировала с РФ ($r=-0,36$, $p=0,013$), СРБ ($r=0,31$, $p=0,045$) и ЧБС68 ($r=0,35$, $p=0,019$). Повышенные уровни ИЛ-6 были связаны с ЧБС28 ($r=0,40$, $p=0,03$), ЧПС28 ($r=0,39$, $p=0,04$) и рентгенологической стадией РА ($r=0,37$, $p=0,03$). При РА длительностью более 120 месяцев установлены взаимосвязи между уровнями ферритина и АНА ($r=0,89$, $p=0,046$); анти-Sa-антител ($r=0,76$, $p=0,04$), РФ ($r=0,54$, $p=0,035$), АНА и системными проявлениями РА ($r=0,50$, $p=0,014$).

Выявлены различия ($p=0,0023$) между уровнями АЦЦП у пациентов с системными проявлениями (235,15 ед./л; 95% ДИ: 161,74-418,90; 25-75%: 20,80-500,00) и без системных проявлений (145,80 ед./л; 95% ДИ: 74,42-171,66; 25-75%: 12,07-312,00). Установлены различия ($p=0,0034$) между уровнями РФ

у пациентов с системными проявлениями (70,15 ед./л; 95% ДИ: 61,00-100,21; 25-75%: 47,15-132,50) и без таковых (53,90 ед./л; 95% ДИ: 38,05-61,75; 25-75%: 0,00-75,15). Уровни АНА были значимо выше ($p=0,01$) при РА с системными проявлениями (301,59 усл. ед.; 95% ДИ: 0,00-615,38; 25-75%: 0,00-612,72) по сравнению с РА без системных проявлений (0,00 усл. ед.; 95% ДИ: 0,00-0,00; 25-75%: 0,00-153,97). При РА с системными проявлениями установлены более высокие ($p=0,017$) уровни ИЛ-17А (7,14 нг/л; 95% ДИ: 0,00-18,01; 25-75%: 0,00-18,50) по сравнению с РА без системных проявлений (0,00 нг/л; 95% ДИ: 0,00-0,86; 25-75%: 0,00-6,44). При РА с системными проявлениями установлены более низкие ($p=0,0047$) уровни ДНКазной сывороточной активности (2,00 балла; 95% ДИ: 2,00-3,00; 25-75%: 2,00-3,00) по сравнению с РА без системных проявлений (3,00 балла; 95% ДИ: 3,00-4,00; 25-75%: 2,00-4,38). При РА с системными проявлениями установлены корреляции ИЛ-17А и РФ ($r=0,53$, $p=0,001$), ферритина ($r=0,49$, $p=0,028$). При РА без системных проявлений ДНКазная активность сыворотки была взаимосвязана с ЧБС68 ($r=0,37$, $p=0,04$).

При РА с нетипичными проявлениями установлена более низкая ($p=0,042$) частота встречаемости РФ (53,57%) по сравнению с РА без нетипичных проявлений (73,13%). Уровни ИЛ-17А при РА с нетипичными проявлениями (0,00 нг/л; 95% ДИ: 0,00-0,59; 25-75%: 0,00-0,22) были значимо ниже ($p=0,014$) по сравнению с РА без нетипичных проявлений (2,25 нг/л; 95% ДИ: 0,00-7,83; 25-75%: 0,00-16,90).

Значимых и подлежащих интерпретации различий по результатам определения цитокинов, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной сывороточной активности, ДНКазной активности иммуноглобулинов в группах пациентов в зависимости от наличия осложнений выявлено не было ($p>0,05$).

Не установлено значимых различий по основным клиническим характеристикам пациентов в зависимости от наличия АЦЦП, РФ, анти-Sa, анти-гнРНП К ($p>0,05$). АНА-позитивные и АНА-негативные пациенты значимо различались по частоте встречаемости системных проявлений РА ($p<0,05$).

Уровни гиалуронидазной сывороточной активности были выше ($p=0,036$) у АЦЦП-позитивных пациентов (3,00 балла; 95% ДИ: 2,50-3,00; 25-75%: 3,00-4,00) по сравнению с АЦЦП-негативными (2,00 балла; 95% ДИ: 2,00-2,50; 25-75%: 2,00-3,00). Серопозитивные по РФ пациенты имели более высокие ($p=0,009$) уровни ИЛ-17А (2,95 нг/л; 95% ДИ: 0,00-9,67; 25-75%: 0,00-14,81), чем серонегативные (0,00 нг/л; 95% ДИ: 0,00-0,34; 25-75%: 0,00-0,65). Уровни ДНКазной сывороточной активности были значимо выше ($p=0,025$) у РФ-негативных пациентов (4,00 балла; 95% ДИ: 2,89-4,11; 25-75%: 2,50-4,50) при сопоставлении с РФ-позитивными (2,50 балла; 95% ДИ: 2,00-3,00; 25-75%:

2,00-3,13). У анти-гнРНП К-позитивных пациентов установлены более высокие ($p=0,024$) уровни гиалуронидазной сывороточной активности (4,00 балла; 95% ДИ: 3,00-5,00; 25-75%: 3,00-4,50) по сравнению с анти-гнРНП К негативными пациентами (3,00 балла; 95% ДИ: 3,00-3,00; 25-75%: 2,00-4,00). Уровни ферритина у АНА-позитивных пациентов (288,96 мкг/л; 95% ДИ: 80,49-398,94; 25-75%: 207,36-322,47) были значимо выше ($p=0,0068$) чем у АНА-негативных пациентов (80,05 мкг/л; 95% ДИ: 47,04-192,81; 25-75%: 47,04-192,81).

Таким образом, клиничко-иммунологический полиморфизм РА заключается в вариативности иммунологических показателей при различных клинических проявлениях заболевания, а также множественных взаимосвязях между аутоантителами, провоспалительными цитокинами, ферритином, ДНКазной активностью сыворотки крови и поликлональных иммуноглобулинов, гиалуронидазной активностью сыворотки крови, клиническими признаками заболевания и лабораторными данными (рисунок 3).



Рисунок 3. – Клиничко-иммунологический полиморфизм ревматоидного артрита

Клиничко-иммунологические варианты РА

На основании различий между уровнями АЦЦП, РФ и АНА у пациентов с наличием и отсутствием системных проявлений выделены следующие клиничко-иммунологические варианты заболевания: РА без системных проявлений АЦЦП+РФ+, АЦЦП+РФ-, АЦЦП-РФ+, АЦЦП-РФ-, РА с системными проявлениями АНА+, АНА-.

Результаты анализа взаимосвязей клинических и лабораторных показателей при изученных вариантах РА представлены в таблице 6.

Таблица 6. – Результаты анализа взаимосвязей клинических и лабораторных показателей при клинико-иммунологических вариантах РА

	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, р
АЦЦП+РФ+		
Уровень РФ и уровень ферритина	0,54	0,022
Уровень ферритина и уровень СРБ	0,69	0,002
Уровень ферритина и ЧБС68	0,56	0,001
Уровень ферритина и ЧПС66	0,60	p<0,001
АЦЦП+РФ-		
Уровень гиалуронидазной активности сыворотки и DAS28-CRP	0,72	0,041
Уровень ферритина и ЧБС68	-0,85	0,025
Уровень ферритина и ЧПС66	-0,75	0,048
АЦЦП-РФ-		
Уровень ферритина и CDAI	-0,82	0,044
Уровень анти-гнРНП К и ЧБС68	0,49	0,049
Уровень анти-гнРНП К и ЧПС66	0,55	0,029
Уровень анти-Sa и уровень ДНКазной активности сыворотки	0,74	0,026
РА с системными проявлениями АНА+		
Уровень ИЛ-6 и SDAI	0,79	0,030
Уровень ИЛ-6 и CDAI	0,76	0,022
Уровень ИЛ-6 и ЧБС28	0,71	0,019
Уровень ИЛ-6 и ЧПС28	0,70	0,020
Уровень ИЛ-6 и рентгенологическая стадия	0,67	0,039
РА с системными проявлениями АНА-		
Уровень ДНКазной активности сыворотки и DAS28-CRP	-0,55	0,001

Сравнительный анализ основных клинико-иммунологических вариантов РА выявил их следующие особенности. При РА без системных проявлений АЦЦП+РФ+ активность по CDAI была значимо выше по сравнению с АЦЦП+РФ- ($p=0,01$), но не отличалась от других вариантов ($p>0,05$). Активность по CDAI при АЦЦП-РФ+ была выше, чем при АЦЦП+РФ- ($p=0,007$), а при АЦЦП-РФ+ оказалась выше, чем при АЦЦП+РФ- ($p=0,01$). При других парных сравнениях различий не установлено ($p>0,05$). Поздние структурные изменения (рентгенологические стадии III и IV) чаще наблюдались при АЦЦП+РФ+ РА ($p<0,05$) (рисунок 4). Доля пациентов с 3 и 4 функциональным классом при АЦЦП+РФ+ варианте была также значимо выше по сравнению с другими вариантами ($p<0,05$) (рисунок 5).

Частота встречаемости анти-гнРНП К была самой высокой при АЦЦП-РФ- РА и отличалась от АЦЦП+РФ+ РА ($p=0,0006$). Частота встречаемости АНА была самой высокой при АЦЦП-РФ- РА и отличалась от АЦЦП+РФ+ РА ($p=0,007$), АЦЦП+РФ- РА ($p<0,0001$) и АЦЦП-РФ+ РА ($p=0,004$) (рисунок 6).

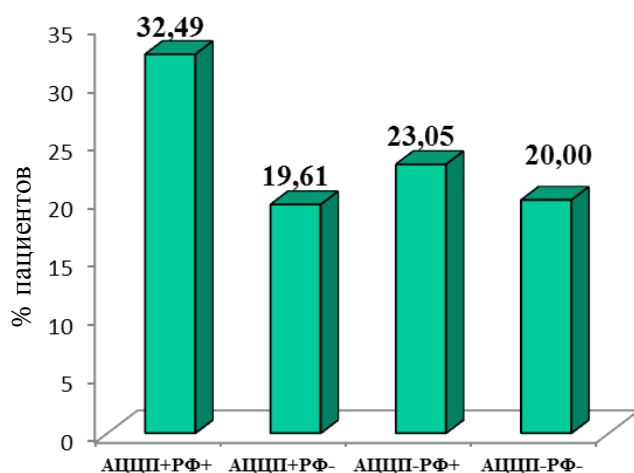


Рисунок 4. – Поздние структурные изменения (рентгенстадии III-IV) при клинико-иммунологических вариантах РА без системных проявлений

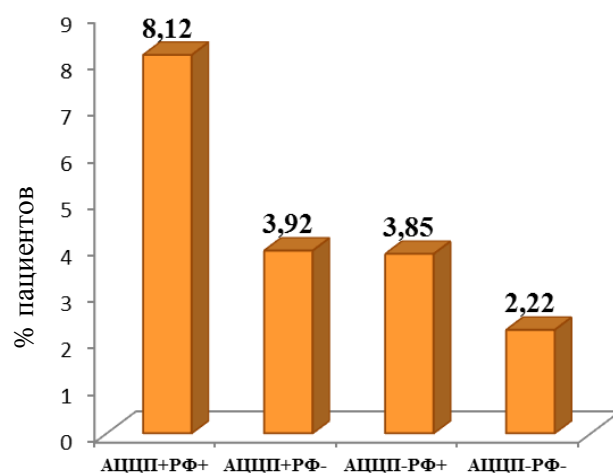


Рисунок 5. – Выраженные функциональные нарушения (ФК 3-4) при клинико-иммунологических вариантах РА без системных проявлений

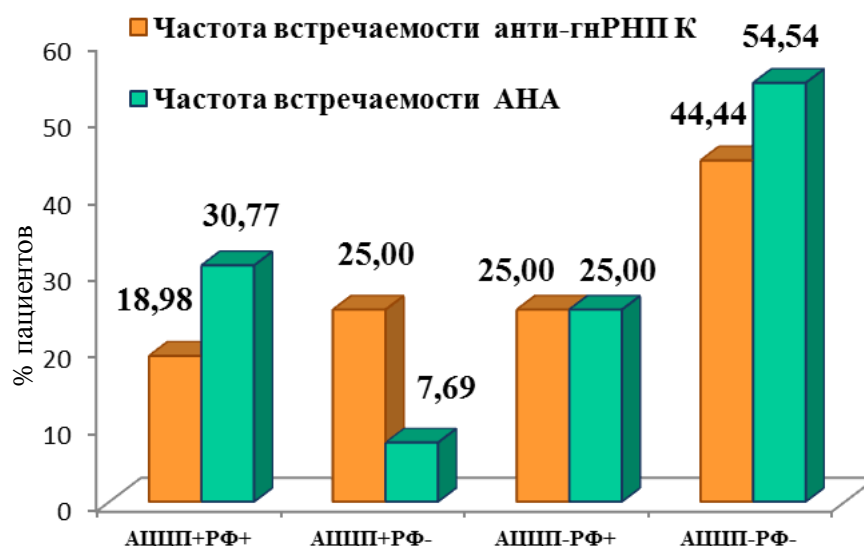


Рисунок 6. – Частота встречаемости анти-гРНП К и АНА при клинико-иммунологических вариантах РА без системных проявлений

При АНА+РА с системными проявлениями уровни СОЭ и СРБ, SDAI, CDAI и ферритина были выше по сравнению с АНА-РА с системными проявлениями ($p < 0,05$).

Оценка эффективности лечения РА сБПЛС

Результаты оценки эффективности лечения РА сБПЛС и распределение пациентов с зависимости от недельной дозы метотрексата представлены на рисунках 7-8.

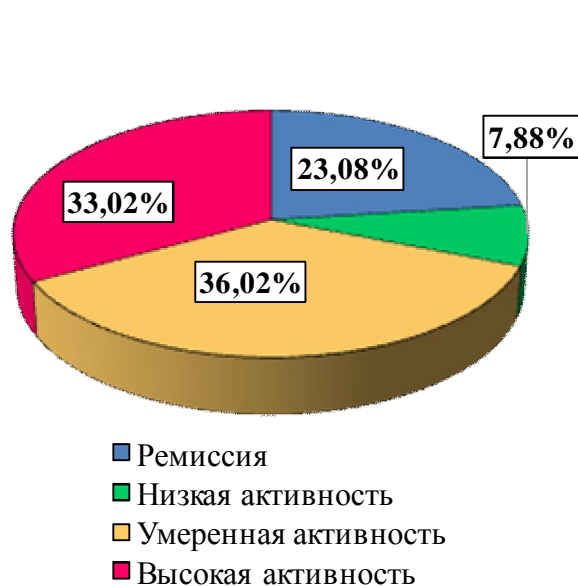


Рисунок 7. – Результаты оценки эффективности лечения РА сБПТС

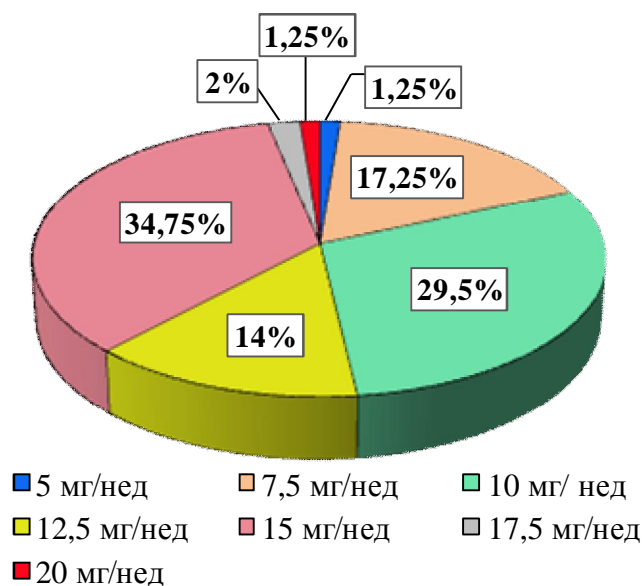


Рисунок 8. – Распределение пациентов в зависимости от недельной дозы метотрексата

Большинство пациентов с РА получали низкие и средние недельные дозы метотрексата. Доля пациентов, которые принимали высокие дозы была значительно меньше прочих ($p < 0,0001$). Высокие дозы метотрексата получали более молодые пациенты по сравнению с теми, кто принимал низкие ($p = 0,0011$) и средние ($p = 0,0031$) дозы. Длительность заболевания у пациентов, которые получали низкие дозы метотрексата, была значительно меньше по сравнению с другими пациентами ($p < 0,0001$). Можно предположить, что в последнем случае низкие дозы метотрексата являлись стартовыми. Однако медиана времени получения лекарственного средства составила 12 месяцев, что не соответствует рекомендованному периоду в 3-6 месяцев для достижения целевой дозировки [Smolen J.S. et al., 2017]. Не установлено различий активности заболевания по DAS28-CRP, SDAI и CDAI, функциональному статусу и рентгенологическим изменениям в зависимости от дозы метотрексата ($p > 0,05$).

Оценка эффективности лечения РА БЛС

Результаты оценки эффективности лечения РА инфликсимабом представлены в таблицах 7-8, тоцилизумабом и ритуксимабом – в таблицах 9-10.

Таблица 7. – Результаты оценки эффективности лечения РА инфликсимабом по DAS28-CRP

Показатель	Исходно	14-я неделя	30-я неделя	54-я неделя
Ремиссия, n (%)	0	10 (22,22)	6 (13,33)	30 (66,67)
Низкая активность, n (%)	0	9 (20,00)	8 (17,78)	5 (11,11)
Умеренная активность, n (%)	0	23 (51,11)	26 (57,78)	10 (22,22)
Высокая активность, n (%)	45 (100,00)	3 (6,67)	5 (11,11)	0

Таблица 8. – Результаты оценки эффективности лечения РА инфликсимабом по динамике DAS28-CRP (достижение ответа)

Показатель	Динамика DAS28-CRP		
	14-я неделя	30-я неделя	54-я неделя
Достижение цели, n (%)	15 (33,33)	13 (28,89)	35 (77,78)
Хороший эффект, n (%)	15 (33,33)	13 (28,89)	35 (77,78)
Удовлетворительный эффект, n (%)	30 (66,67)	29 (64,44)	10 (22,22)
Нет эффекта, n (%)	0	3 (6,67)	0

Таблица 9. – Результаты оценки эффективности лечения РА тоцилизумабом и ритуксимабом по DAS28-CRP

Показатель	Исходно	30-я неделя	54-я неделя
Результаты оценки эффективности лечения тоцилизумабом			
Ремиссия, n (%)	0	37 (69,81)	45 (84,91)
Низкая активность, n (%)	0	16 (30,19)	8 (15,09)
Умеренная активность, n (%)	0	0	0
Высокая активность, n (%)	53 (100)	0	0
Результаты оценки эффективности лечения ритуксимабом			
Ремиссия, n (%)	0	14 (63,63)	16 (72,72)
Низкая активность, n (%)	0	8 (36,37)	6 (27,28)
Умеренная активность, n (%)	0	0	0
Высокая активность, n (%)	22 (100)	0	0

Таблица 10. – Результаты оценки эффективности лечения РА тоцилизумабом и ритуксимабом по динамике DAS28-CRP (достижение ответа)

Показатель	Динамика DAS28-CRP	
	30-я неделя	54-я неделя
Результаты оценки эффективности лечения тоцилизумабом		
Достижение цели, n (%)	53 (100,00)	53 (100,00)
Хороший эффект, n (%)	53 (100,00)	53 (100,00)
Удовлетворительный эффект, n (%)	0	0
Нет эффекта, n (%)	0	0
Результаты оценки эффективности лечения ритуксимабом		
Достижение цели, n (%)	22 (100,00)	22 (100,00)
Хороший эффект, n (%)	22 (100,00)	22 (100,00)
Удовлетворительный эффект, n (%)	0	0
Нет эффекта, n (%)	0	0

На фоне лечения инфликсимабом на 14-й неделе отмечалось значимое повышение сывороточного уровня ФНО α по сравнению с исходным ($p=0,0001$). На 30-й и 54-й неделях лечения уровни ФНО α снижались, но оставались выше первоначального значения ($p=0,002$ и $p=0,03$ соответственно). Уровень ИЛ-6 на 14-й неделе лечения был значительно ниже исходного ($p=0,02$), эта тенденция сохранялась до 54-й недели лечения ($p=0,002$). Уровень ИЛ-17А к 14-й неделе незначительно повышался ($p=0,24$), к 30-й неделе возвращался к исходному значению ($p=0,95$), а к 54-й – значимо снижался по сравнению с исходным

($p=0,0053$). Частота встречаемости АНА имела тенденцию к повышению в процессе лечения, однако эти изменения были статистически незначимы ($p>0,05$). Наблюдались 3 варианта динамики уровней АНА на фоне лечения инфликсимабом: АНА обнаруживались до начала и сохранялись в процессе лечения; АНА были отрицательны до начала и появлялись на фоне лечения; АНА были положительны до начала и исчезали при лечении инфликсимабом. Частота встречаемости АЛА составила 2% и не влияла на эффективность лечения ($p>0,05$). Уровни ферритина на 14-й, 30-й и 54-й неделях лечения инфликсимабом были значимо ниже по сравнению с исходным значением ($p=0,0001$, $p=0,0008$, $p=0,0003$ соответственно). Уровень ферритина на 54-й неделе снизился по сравнению с 30-й неделей ($p=0,02$). Уровни ДНКазной сывороточной активности на 14-й и 54-й неделях лечения не отличались от исходного значения ($p>0,05$), но на 30-й неделе были выше ($p=0,03$). До начала лечения инфликсимабом не установлено значимых взаимосвязей между уровнями цитокинов, АНА, ферритина и ДНКазной сывороточной активности. На 54-й неделе лечения уровень ФНО α имел положительную взаимосвязь с ДНКазной сывороточной активностью ($r=0,59$, $p=0,008$) и наличием АНА ($r=0,51$, $p=0,022$). ДНКазная сывороточная активность отрицательно коррелировала с уровнем ИЛ-6 ($r=-0,68$, $p=0,003$).

На фоне лечения тоцилизумабом на 30-й и 54-й неделях отмечалось значимое снижение уровней ФНО α ($p=0,002$ и $p=0,001$ соответственно). Уровень ИЛ-6 на 30-й неделе лечения был значительно ниже исходного ($p=0,001$), эта тенденция сохранялась до 54-й недели лечения ($p=0,001$). Уровень ИЛ-17А к 54-й неделе значимо снижался по сравнению с исходным ($p=0,0023$). Частота встречаемости АНА не различалась в динамике ($p>0,05$). Не установлено случаев появления АЛА к тоцилизумабу в течение всего периода лечения. Уровни ферритина на 30-й и 54-й неделях лечения были значимо ниже по сравнению с исходным значением ($p=0,0001$). Уровни ферритина на 30-й и 54-й неделях не различались ($p>0,05$). Уровни ДНКазной сывороточной активности на 30-й и 54-й неделе лечения были ниже исходного значения ($p=0,003$ и $p=0,019$ соответственно), на 30-й и 54-й неделях значимо не различались ($p>0,05$).

На фоне терапии ритуксимабом на 30-й и 54-й неделях лечения отмечалось значимое снижение уровней ФНО α ($p=0,019$). Уровни ИЛ-6 на 30-й и 54-й неделях были значительно ниже исходного ($p=0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Уровни ИЛ-17А на 30-й и 54-й неделях лечения были также ниже исходного ($p=0,019$ и $0,003$ соответственно). Частота встречаемости АНА не различалась в динамике ($p>0,05$). Не установлено случаев появления АЛА к ритуксимабу в течение всего периода лечения. Уровни ферритина на 30-й и 54-й неделях лечения были значимо ниже по сравнению с исходным

значением ($p=0,0028$). Уровни ферритина на 30-й и 54-й неделях не различались ($p>0,05$). ДНКазная активность сыворотки крови на 30-й и 54-й неделе лечения не отличалась от исходного значения ($p>0,05$).

Прогнозирование эффективности лечения РА БЛС

Конечной точкой эффективности лечения было значение индекса DAS28 $<2,6$ – достижение ремиссии на 30-й неделе, в качестве потенциальных предикторов исследовались клинические и лабораторные показатели: исходные значения индексов активности, наличие системных проявлений РА, длительность болезни, уровни АЦЦП, РФ, АНА, анти-Sa, анти-гнРПП К, ДНКазной и гиалуронидазной сывороточной активности, ДНКазной активности иммуноглобулинов, ферритина, СОЭ, СРБ и провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-17A).

При помощи точного критерия Фишера установлено, что предикторами достижения ремиссии по DAS28-CRP при лечении РА инфликсимабом является отсутствие системных проявлений ($p=0,001$) и серонегативность по РФ ($p=0,003$).

Установлено, что предикторами достижения ремиссии по DAS28-CRP при лечении РА ритуксимабом являются системные проявления РА (ревматоидные узелки, синдром Шегрена, амиотрофия) (точный критерий Фишера, $p=0,014$), серопозитивность по РФ ($p=0,017$) и АНА ($p=0,02$). Таким образом, при серопозитивном РА с системными проявлениями или наличием АНА БЛС выбора может быть ритуксимаб.

Предиктором достижения ремиссии по DAS28-CRP при лечении РА тоцилизумабом является наличие у пациента до начала лечения активного воспалительного процесса в суставах (число припухших суставов >7), (ROC-анализ, чувствительность 81,82%, специфичность 44,44%, площадь под кривой 0,722, $p=0,019$). Учитывая то, что не установлено зависимости эффективности лечения от серопозитивности по РФ и АЦЦП, можно ожидать хорошего результата терапии тоцилизумабом как при серопозитивном, так и серонегативном РА.

На основании проведенных исследований, разработан метод прогнозирования эффективности БЛС (инфликсимаба, тоцилизумаба и ритуксимаба) при РА с учетом выявленных предикторов. При апробации на контрольной выборке установлено, что использование метода прогнозирования эффективности лечения БЛС является статистически значимым ($p=0,006$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Клиническую гетерогенность РА обуславливают возраст дебюта заболевания, длительность болезни, наличие системных и нетипичных проявлений, осложнений и сопутствующих заболеваний. Выделены следующие основные клинические варианты РА: РА без системных проявлений, РА с системными проявлениями, РА с нетипичными проявлениями, РА с осложнениями.

Выраженность структурных и функциональных нарушений зависит от возраста дебюта и длительности заболевания.

РА с системными проявлениями характеризуется более ранним началом и большей длительностью болезни, частым использованием ГКС (49,47%). Наиболее частыми системными проявлениями являются ревматоидные узелки (55,75% от всех системных проявлений), амиотрофия (13,68%), вторичный синдром Шегрена (12,63%) и лихорадка (11,58%). Системный вариант РА отличается быстрой рентгенологической прогрессией (доля пациентов с IV рентгенологической стадией (15,79%) значимо больше по сравнению с группой без системных проявлений (6,16%)).

Пациенты с нетипичными проявлениями РА, самым частым из которых является энтезит (51,72% от всех нетипичных проявлений), имеют более тяжелое течение РА с началом в молодом возрасте, выраженными структурными изменениями и функциональной недостаточностью суставов. Наличие нетипичных признаков требует тщательного диагностического поиска и динамического наблюдения пациентов.

Осложненное течение РА встречается у 15,62% пациентов с РА с более поздним началом и большей длительностью заболевания. Наиболее частыми осложнениями являются остеопороз (66,67% от всех осложнений), вторичный остеоартроз (36,11%). Наличие осложнений РА усугубляет течение заболевания и приводит к выраженным рентгенологическим изменениям и функциональным нарушениям [1, 5, 8, 10-12, 19, 21, 48, 57, 59, 63, 64].

2. Установлена диагностическая значимость анти-Sa антител (чувствительность 50,00%, специфичность 96,77%), анти-гнРНП К антител (чувствительность 55,56%, специфичность 100,00%) и АНА (чувствительность 54,55%, специфичность 100,00%) при серонегативном по АЦЦП и РФ РА. Отсутствие значимых различий по уровням и частотам встречаемости анти-Sa антител, анти-гнРНП К антител и АНА при серопозитивном и серонегативном РА свидетельствует об их самостоятельном диагностическом и клиническом значении.

Подтверждена высокая диагностическая значимость АЦЦП (чувствительность 78,01%, специфичность 100,00%) и РФ (чувствительность 70,64%, специфичность 96,97%) при РА.

Отсутствуют различия между уровнями анти-GP2 и частотами встречаемости анти-GP2 и ASCA у пациентов с РА и здоровых лиц. Выявлены более высокие уровни ASCA в контрольной группе по сравнению с группой пациентов с РА.

Установлены повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-17А, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, ДНКазной активности поликлональных иммуноглобулинов при РА по сравнению с контрольной группой, уровень ФНО α у пациентов с РА и здоровых лиц не различался.

Взаимосвязь уровня ИЛ-6 с уровнем СРБ и рентгенологической стадией артрита указывает на возможность его использования в качестве маркера активности заболевания и суставной деструкции при РА. ИЛ-17А ассоциирован с уровнем РФ и системными проявлениями РА, что позволяет расценивать его как маркер системного воспалительного процесса. Взаимосвязь уровня ферритина с уровнями РФ, АНА и СРБ указывает на участие изученных биомаркеров в развитии активного аутоиммунного воспаления. Отрицательная корреляция ДНКазной сывороточной активности с уровнем РФ и системными проявлениями может свидетельствовать о патогенетически обусловленной протективной роли нуклеазной сывороточной активности в отношении развития системных проявлений. Ассоциации гиалуронидазной активности с АЦЦП и рентгенологической стадией РА позволяют расценивать ее как маркер суставной деструкции. ДНКазная активность иммуноглобулинов взаимосвязана с уровнем СОЭ, СРБ и ДНКазной сывороточной активностью и может использоваться как дополнительный маркер активности РА [2-7, 13, 16, 20, 22, 24, 26-35, 37-43, 45, 46, 51-53, 58].

3. Клинико-иммунологический полиморфизм РА заключается в вариативности иммунологических показателей при различных клинических вариантах, а также множественных взаимосвязях между аутоантителами, провоспалительными цитокинами, ферритином, ДНКазной активностью сыворотки крови и поликлональных иммуноглобулинов, гиалуронидазной активностью сыворотки крови, клиническими признаками заболевания и лабораторными данными, что может указывать на плеiotропные эффекты изученных показателей при РА и позволяет расценивать их как дополнительные маркеры активности заболевания, структурных изменений и функциональных нарушений.

При РА, начавшемся в детском возрасте, выявлены взаимосвязи РФ с DAS28-CRP и анти-Sa антител с СРБ, что указывает на возможность использования данных антител в качестве дополнительных маркеров

активности воспаления. При РА, начавшемся в трудоспособном возрасте, установлено повышение уровней РФ и АЦЦП с увеличением длительности болезни. Более выраженные структурные изменения характерны для серопозитивного по АЦЦП или РФ варианта РА. РА, начавшийся в пожилом возрасте, характеризуется взаимосвязями АНА и уровня ферритина с активностью заболевания, что позволяет рассматривать эти показатели в качестве потенциальных маркеров активности в данной группе пациентов.

При РА длительностью менее 12 месяцев гиалуронидазная сывороточная активность связана с уровнем АЦЦП и длительностью заболевания, что свидетельствует о ее возможной роли в патогенезе ранних стадий РА. При РА длительностью 12-120 месяцев ДНКазная сывороточная активность взаимосвязана с РФ, СРБ, ЧБС68 и отражает активность воспалительного процесса. Повышенные уровни ИЛ-6 ассоциируются с выраженностью суставного синдрома и рентгенологической стадией РА, что указывает на возможность его использования в качестве маркера активности и структурной прогрессии заболевания. При РА длительностью более 120 месяцев установлены множественные взаимосвязи между уровнями ферритина, АНА и анти-Sa-антител с системными проявлениями РА, что уточняет сложный механизм развития системных проявлений при длительном течении заболевания.

РА без системных проявлений характеризуется более высокими уровнями ДНКазной сывороточной активности. Выявленная взаимосвязь данной активности и суставного синдрома (ЧБС68) позволяет считать изученный показатель дополнительным маркером активности РА в группе пациентов с системными проявлениями заболевания.

При РА с системными проявлениями установлены более высокие уровни АНА и ИЛ-17А. Взаимосвязи АНА, ИЛ-17А и ферритина уточняют их провоспалительное действие в отношении системных проявлений РА [2-4, 6, 7, 13, 16, 20-22, 24, 28-33, 37, 38, 42, 43, 50-53, 58].

4. На основании различий между уровнями АЦЦП, РФ и АНА у пациентов с наличием и отсутствием системных проявлений выделены следующие клинико-иммунологические варианты заболевания: РА без системных проявлений (АЦЦП+РФ+, АЦЦП+РФ-, АЦЦП-РФ+, АЦЦП-РФ-), РА с системными проявлениями (АНА+, АНА-).

РА без системных проявлений АЦЦП+РФ+ является наиболее частым (61,76%) и характеризуется выраженными структурными и функциональными нарушениями. АЦЦП+РФ- РА без системных проявлений встречается у 15,99% пациентов и отличается от АЦЦП+РФ+ меньшей активностью заболевания по CDAI, менее выраженными рентгенологическими изменениями и функциональной недостаточностью суставов. РА без системных проявлений

АЦЦП-РФ+ встречается в 8,15% случаев и отличается от АЦЦП+РФ- варианта более высокой активностью по CDAI. АЦЦП-РФ- РА без системных проявлений наблюдается у 14,10% пациентов и характеризуется более высокими уровнями ИЛ-6 и большей частотой встречаемости анти-гнРНП К и АНА по сравнению с другими вариантами. При данном варианте РА анти-гнРНП К и анти-Sa антитела взаимосвязаны с активностью заболевания и могут быть использованы не только с диагностической целью, но и в качестве дополнительного маркера активности.

РА с системными проявлениями АНА+ выявлен у 65,88% пациентов с системными проявлениями и характеризуется более высокими показателями DAS28-CRP, CDAI, SDAI, СОЭ и СРБ. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 с CDAI, SDAI, ЧБС68, ЧПС68, рентгенологической стадией РА позволяет рассматривать данный цитокин в качестве маркера активности и суставной деструкции. РА с системными проявлениями АНА- встречается в 34,12% случаев и характеризуется более низкой активностью по DAS28-CRP, CDAI, SDAI. Наличие отрицательной взаимосвязи ДНКазной сывороточной активности с DAS28-CRP может свидетельствовать о патогенетически обусловленной противовоспалительной роли нуклеазной активности сыворотки крови в развитии системных проявлений РА [3, 4, 6, 7, 13, 16, 20, 22, 24, 28-33, 37, 38, 42, 43, 50, 53, 58-60].

5. В реальной клинической практике частота достижения ремиссии при РА по DAS28-CRP с использованием сБПЛС составляет 23,08%, при монотерапии метотрексатом – 24,00%. Высокая активность по DAS28-CRP наблюдается у 33,02% и 34,50% соответственно, что свидетельствует о недостаточном контроле над активностью РА при применении сБПЛС.

Инфликсимаб, тоцилизумаб и ритуксимаб являются эффективными средствами для лечения РА. На 54-й неделе лечения инфликсимабом ремиссии по DAS28-CRP достигают 66,67%, тоцилизумабом – 84,91%, ритуксимабом – 72,72% пациентов, высокая активность РА не наблюдается. Различия в частоте достижения ремиссии при использовании БЛС и сБПЛС являются статистически значимыми.

Предикторами достижения ремиссии по DAS28-CRP при лечении РА инфликсимабом являются отсутствие системных проявлений ($p=0,001$) и серонегативность по РФ ($p=0,003$), ритуксимабом – системные проявления РА ($p=0,014$), серопозитивность по РФ ($p=0,002$) и наличие АНА ($p=0,02$), тоцилизумабом – ЧПС более 7 (ROC-анализ, чувствительность 81,82%, специфичность 44,44%, площадь под кривой 0,722, $p=0,019$) [1, 9, 11, 14, 15, 17-19, 23, 25, 36, 44, 47, 49, 54-56, 61, 62, 65].

Рекомендации по практическому использованию результатов

С целью совершенствования диагностики РА с учетом клинико-иммунологического полиморфизма заболевания и оптимизации динамического наблюдения при обследовании пациента необходимо учесть возраст дебюта и длительность заболевания, оценить клинические суставные и системные проявления, при наличии нетипичных проявлений провести тщательную дифференциальную диагностику, выявить осложнения РА и коморбидные состояния, определить активность заболевания путем расчета индексов DAS28-CRP, SDAI, CDAI, оценить уровни аутоантител (АЦЦП, РФ и АНА), внести полученные сведения в карту (форму) пациента с ревматоидным артритом согласно инструкции по применению «Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.11.2016; регистрационный номер 003-1116) [63] и выделить один из следующих вариантов заболевания: РА без системных проявлений АЦЦП+РФ+, АЦЦП+РФ-, АЦЦП-РФ+, АЦЦП-РФ-, РА с системными проявлениями АНА+ и АНА- согласно инструкции по применению «Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и других воспалительных полиартропатий» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.11.2018, регистрационный номер 099-0918) [64].

Для повышения эффективности лечения РА БЛС (инфликсимабом, ритуксимабом, тоцилизумабом) с учетом выявленных клинических и иммунологических предикторов достижения ремиссии, изложенных в инструкции по применению «Метод прогнозирования эффективности биологических лекарственных средств при ревматоидном артрите» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 06.03.2019; регистрационный номер 009-0319) проводится дифференцированное назначение БЛС: наибольшую эффективность инфликсимаба следует ожидать при отсутствии системных проявлений и серонегативности по РФ, ритуксимаба – при наличии системных проявлений, серопозитивности по РФ и АНА, тоцилизумаба – при наличии ЧПС более 7 [65].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Монографии**

1. Волкова, М. В. Рациональная фармакотерапия ревматоидного артрита / М. В. Волкова. – Минск : БелМАПО, 2019. – 252 с.
2. Клиническая абзимология: достижения и перспективы / М. В. Волкова, И. В. Жильцов, Е. В. Кундер, С. А. Сенькович. – Минск : БелМАПО, 2019. – 177 с.

Статьи в научных журналах

3. Deoxyribonuclease activity of polyclonal IgGs: a putative serological marker in patients with spondyloarthritides / A. V. Kundzer, M. V. Volkova, D. P. Bogdanos, S. Rodiger, P. Schierack, I. Generalov, G. A. Nevinsky, D. Roggenbuck // Immunol. Res. – 2013. – Vol. 56, № 2/3. – P. 457–464.
4. Волкова, М. В. Дифференциальная диагностика ранних артритов на основе оценки сывороточной гиалуронидазной и дезоксирибонуклеазной активности / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Медицина. – 2013. – № 3. – С. 17–22.
5. Волкова, М. В. Ранний артрит: актуальность, иммунопатология, диагностика / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 13–24.
6. Волкова, М. В. Ферментативная активность антител при ранних артритах: патогенетическая роль и диагностические перспективы / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов // Лечеб. дело. – 2014. – № 6. – С. 31–40.
7. Волкова, М. В. Использование непрямой иммунофлюоресценции в диагностике аутоиммунных заболеваний / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Медицина. – 2015. – № 3. – С. 43–49.
8. Петрович, Д. М. Взаимосвязь спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника / Д. М. Петрович, Е. В. Кундер, М. В. Волкова // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 7–18.
9. Волкова, М. В. Клинические и лабораторные изменения при использовании ритуксимаба для лечения ревматоидного артрита: результаты проспективного 48-недельного исследования и последующего 3-летнего наблюдения / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Медицина. – 2017. – № 1. – С. 15–22.
10. Кундер, Е. В. Ранний аксиальный спондилоартрит: своевременная диагностика, эффективная терапия / Е. В. Кундер, Д. М. Петрович, М. В. Волкова // Медицина. – 2017. – № 1. – С. 67–73.
11. Кундер, Е. В. Полиморфизм ревматоидного артрита как основа персонализированной терапии заболевания / Е. В. Кундер, М. В. Волкова // Лечеб. дело. – 2017. – № 1. – С. 57–64.
12. Клинический полиморфизм ревматоидного артрита в белорусской популяции пациентов / Е. В. Кундер, М. В. Волкова, А. Е. Буглова, Е. В. Руденко,

Л. Н. Маслинская, Д. М. Петрович, В. А. Корнеева, Г. А. Бабак, Т. В. Сапего, И. А. Белая, Г. Г. Дундарова, Н. В. Голуб, О. Л. Могучая, В. С. Лучко, Т. А. Малявко // Медицина. – 2017. – № 2. – С. 63–70.

13. Волкова, М. В. Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину В1 (RA33) – потенциальный биомаркер в персонализированном лечении ревматоидного артрита / М. В. Волкова // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С. 46–47.

14. Кундер, Е. В. Преимущества подкожного применения метотрексата при лечении пациентов с ревматоидным артритом / Е. В. Кундер, М. В. Волкова // Рецепт. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 275–281.

15. Псориаз как парадоксальный эффект блокаторов ФНО-альфа: обзор литературы, собственные наблюдения / Е. В. Кундер, Е. В. Руденко, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова, М. В. Волкова, Л. Н. Маслинская, О. С. Зыкова // Медицина. – 2017. – № 3. – С. 50–56.

16. Гетерогенность нуклеазной активности поликлональных иммуноглобулинов при ревматоидном и реактивном артритах / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов, Д. М. Петрович // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 771–778.

17. Волкова, М. В. Использование иммунобиологических препаратов в терапии ревматоидного артрита / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 479–488.

18. Волкова, М. В. Эффективность лечения ревматоидного артрита базисными лекарственными средствами: результаты проспективного наблюдения в условиях реальной клинической практики / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 827–832.

19. Rheumatoid arthritis in the elderly: clinical features, immunological status, approaches to treatment / M. Volkava, A. Rudenka, A. Kundzer, A. Buhlova, L. Maslinskaya // Gerontologija. – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 75–81.

20. Петрович, Д. М. Антинуклеарные антитела при анкилозирующем спондилите / Д. М. Петрович, М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Медицина. – 2019. – № 1. – С. 32–36.

21. Волкова, М. В. Клинико-иммунологические фенотипы ревматоидного артрита / М. В. Волкова // Лечеб. дело. – 2019. – № 1. – С. 36–42.

22. Клиническое значение антинуклеарных антител при ревматоидном артрите / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов, С. А. Сенькович, Д. Роггебук // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 2. – С. 59–65.

23. Волкова, М. В. Прогнозирование эффективности тоцилизумаба и ритуксимаба при ревматоидном артрите / М. В. Волкова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 3. – С. 6–10.

24. Клиническое значение ферментативной активности сыворотки крови, провоспалительных цитокинов и ферритина при ревматоидном артрите / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов, С. А. Сенькович, В. И. Кундер // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 77–83.

25. Волкова, М. В. Прогнозирование эффективности инфликсимаба при ревматоидном артрите / М. В. Волкова // Лечеб. дело. – 2019. – № 5. – С. 15–19.

Материалы конференций

26. Встречаемость антител к гликопротеину 2 при спондилоартропатиях, ревматоидном и неклассифицированном артрите / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов, Д. М. Петрович, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 71-й науч. сес. сотрудников ун-та, Витебск, 27–28 янв. 2016 г. / Витеб. гос. мед. ун-т. ; редкол. : А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск, 2016. – С. 96–97.

27. Антитела к гликопротеину 2 – новый маркер патогенетической роли кишечника при аутоиммунных заболеваниях / М. В. Волкова, Д. Роггенбук, Е. В. Кундер, Д. М. Петрович // Рос. иммунол. журн. – 2016. – Т. 10, № 2 : I Калинингр. науч. иммунол. форум, 27–30 июня 2016 г. – С. 314–316.

Тезисы докладов

28. Kundzer, A. V. DNase polyclonal IgG activity in patients with rheumatic diseases: a new marker of autoimmune inflammation / A. V. Kundzer, M. V. Volkava, I. I. Generalov // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, suppl. 3 : Annual European Congress of Rheumatology EULAR abstracts 2013, Spain, 12–15 June 2013. – P. 173–174.

29. Volkava, M. V. Enzymatic DNase and hyaluronidase serum activity in patients with early arthritis / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, I. I. Generalov // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, suppl. 3 : Annual European Congress of Rheumatology EULAR abstracts 2013, Spain, 12–15 June 2013. – P. 376.

30. DNase activity of polyclonal IgGs – a putative serological marker in patients with spondyloarthritides / A. V. Kundzer, I. I. Generalov, M. V. Volkava, D. Roggenbuck, P. Schierack // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, suppl. 3 : Annual European Congress of Rheumatology EULAR abstracts 2013, Spain, 12–15 June 2013. – P. 281–282.

31. Nuclease IgG activity with dsDNA plasmid as substrate in patients with early rheumatoid arthritis [Electronic resource] / A. Kundzer, M. Volkava, D. Roggenbuck, P. Schierack // 2th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity : abstract CD, Budapest, 4–6 April 2013. – 1 electronic optical disc.

32. Kundzer, A. Nuclease IgG activity in patients with early rheumatoid arthritis [Electronic resource] / A. Kundzer, M. Volkava // 2th International Congress

on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity : abstract CD, Budapest, 4–6 April 2013. – 1 electronic optical disc.

33. Volkava, M. DNase IgG activity in patients with early arthritis [Electronic resource] / M. Volkava A. Kundzer, I. Generalov // 2th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity: abstract CD, Budapest, 4–6 April 2013. – 1 electronic optical disc.

34. Volkava, M. Anti-GP-2 antibodies presence in patients with rheumatic diseases / M. Volkava, E. Kundzer, I. Generalov, J. Kobec, D. Roggenbuck // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, suppl. 2 : Annual European Congress of Rheumatology, Paris, France, 11–14 June, 2014. – P. 1126.

35. Anti-GP2 antibodies profiles in patients with autoimmune rheumatic diseases: key to gut inflammation? / M. Volkava, D. Petrovich, A. Kundzer, D. Roggenbuck, I. Generalov // 3th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity, Sorrento, 12–14 March 2015. – Sorrento, 2015. – Abstr. 191.

36. First biosimilar monoclonal antibody in Belarus: initial experience, promising results / M. Volkava, A. Kundzer, N. Martusevich, N. Soroka // 3th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity, Sorrento, 12–14 March 2015. – Sorrento, 2015. – Abstr. 235.

37. Volkava, M. Nuclease and proteolytic IgGs activity in patients with early arthritis / M. Volkava, A. Kundzer, I. Generalov // 3th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity, Sorrento, 12–14 March 2015. – Sorrento, 2015. – Abstr. 16.

38. Volkava, M. V. DNase serum and IgG activity in patients with early arthritis / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, I. I. Generalov // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 932–933.

39. Anti GP2 antibody prevalence in patients with rheumatic diseases / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, I. I. Generalov, D. Roggenbuck, D. Petrovich // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 424.

40. Волкова, М. В. Встречаемость антител к гликопротеину 2 у пациентов с ревматическими заболеваниями / М. В. Волкова, Д. Роггенбук // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 3S : Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2015, 1–4 июня 2015 г. – С. 85–86.

41. Volkava, M. V. Prevalence of antibodies to glycoprotein 2 in patients with spondyloarthropathies / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, I. I. Generalov, D. Petrovich // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, suppl. 1. – P. A26–A27.

42. Volkava, M. Nuclease abzymes activity assessment using different DNA substrates in patients with early rheumatoid arthritis / M. Volkava, A. Kundzer, I. Generalov // XVI Mediterranean Congress of Rheumatology, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 1–4 Sept. 2016. – Sarajevo, 2016. – A. 36.

43. Роггенбук, Д. Опыт использования инновационного подхода к определению антинуклеарных антител – комбинации скринингового и подтверждающего тестов / Д. Роггенбук, М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2016 : сб. тез. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 15–17 сент. 2016 г. / Сев.-Запад. гос. мед. ун-т [и др.]. – СПб., 2016. – С. 197–199.

44. Опыт использования первого биосимиляра инфликсимаба СТ-P13 в лечении анкилозирующего спондилита / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, Т. В. Сапего, Д. М. Петрович // Науч.-практ. ревматология. – 2016. – Т. 54, прил. 1. – С. 110–111. – Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке, Казань : тез. докл. конф.

45. Анти-GR2-антитела у пациентов со спондилоартритами / Д. М. Петрович, Е. В. Кундер, М. В. Волкова, И. И. Генералов, Д. Роггенбук // Науч.-практ. ревматология. – 2016. – Т. 54, прил. 1. – С. 123. – Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке, Казань : тез. докл. конф.

46. Анти GR-2 аутоантитела – потенциальный биомаркер при аутоиммунных заболеваниях опорно-двигательного аппарата / М. В. Волкова, Д. Роггенбук, Е. В. Кундер, Д. М. Петрович // Науч.-практ. ревматология. – 2016. – Т. 54, прил. 3 : Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания : тез. докл. конф., Москва, 8–10 дек. 2016 г. – С. 13–14.

47. Волкова, М. В. Антинуклеарные антитела и ДНКазная сывороточная активность как маркеры ответа на инфликсимаб при ревматоидном артрите / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, И. И. Генералов // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, спец. вып. : Дни иммунологии в Санкт-Петербурге : материалы XVI Всерос. науч. Форума с междунар. участием им. акад. В. И. Иоффе, 5–8 июня 2017 г. – С. 266.

48. Волкова, М. В. Клинические варианты ревматоидного артрита – опыт наблюдения в Республике Беларусь / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2017 : сб. тез. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 8–10 окт. 2017 г. / под ред. В. И. Мазурова. – СПб., 2017. – С. 56–59.

49. Волкова, М. В. Оптимизация эффективности биологической терапии ревматоидного артрита / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Боткинские чтения : Всерос. конгр. с междунар. участием : сб. тез., Санкт-Петербург, 21–22 мая 2018 г. / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2018. – С. 79–80.

50. Волкова, М. В. Ассоциация клинического фенотипа и профиля аутоантител при ревматоидном артрите / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Науч.-практ. ревматология. – 2018. – Т. 56, № 3, прил. 2 : Тезисы IV Евразийского конгресса ревматологов, Москва, 26–28 сент. 2018 г. – С. 26.

51. Волкова, М. В. Встречаемость антинуклеарных антител при ревматоидном артрите: результаты стандартизированной оценки методом непрямой иммуофлюоресценции / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2018 : сб. тез. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 1–3 нояб. 2018 г. / под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимовой. – СПб., 2018. – С. 49–50.

52. DNase serum activity during the treatment of rheumatoid arthritis by rituximab / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, D. Petrovich, A. E. Buhlova, I. I. Generalov // *Osteoporosis Int.* – 2017. – Vol. 28, suppl. 1 : WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 23–26 March 2017, Florence, Italy. – Abstr. P978.

53. Volkava, M. V. Antinuclear antibody and nuclease serum activity as biomarkers of response to infliximab in rheumatoid arthritis / M. V. Volkava, A. V. Kundzer // *Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity. Vol. 11 : Immunodeficiency, Infection and Autoimmune Diseases: report on the 13th Dresden Symposium on Autoantibodies, Dresden, Germany, 27–30 Sept. 2017* / eds.: K. Conrad [et al.]. – Dresden [etc.], 2017. – P. 187–188.

54. Markers of response to infliximab in rheumatoid arthritis – the place of antinuclear antibody and nuclease serum activity / M. V. Volkava, E. V. Kundzer, I. I. Generalov, D. Petrovich // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76, suppl. 2 : Annual European Congress of Rheumatology, 14–17 June, 2017. – P. 832–833.

55. Volkava, M. V. Antinuclear antibody and nuclease serum activity as biomarkers of response to infliximab in rheumatoid arthritis / M. V. Volkava, A. V. Kundzer // 9th EFIS-EJI South Eastern European Immunology School (SEEIS2017) : program and abstracts, Lviv, Ukraine, 8–11 Sept. 2017. – P. 31.

56. Volkava, M. V. Treatment of rheumatoid arthritis in elderly: data of observational study / M. V. Volkava, E. V. Kundzer // *Osteoporosis Int.* – 2018. – Vol. 29, suppl. 1 : WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Krakow, Poland, 19–22 April 2018. – Abstr. P743.

57. Volkava, M. V. Disease activity and extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in elderly / M. V. Volkava, E. V. Kundzer // *Osteoporosis Int.* – 2018. – Vol. 29, suppl. 1 : WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Krakow, Poland, 19–22 April 2018. – Abstr. P719.

58. Volkava, M. V. Clinical significance of anti-RA33 autoantibodies in rheumatoid arthritis / M. V. Volkava, E. V. Kundzer // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77, suppl. 2 : EULAR 2018: Abstracts Reviewers, Amsterdam, 13–16 June 2018. – P. 1179.

59. Volkava, M. V. The occurrence of antibodies depending on the duration of rheumatoid arthritis / M. V. Volkava // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77, suppl. 2 : EULAR 2018: Abstracts Reviewers, Amsterdam, 13–16 June 2018. – P. 1354–1355.

60. Volkava, M. V. Relationships between clinical phenotype and profile of autoantibodies in rheumatoid arthritis / M. V. Volkava, A. V. Kundzer // *World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases : abstract book*, Paris, 4–7 April 2019. – Paris, 2019. – P. 638.

61. The frequency of occurrence and the most common patterns of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis during infliximab treatment / M. V. Volkava A. V. Kundzer, D. Roggenbuck, M. Sowa // *Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity. Vol. 12 : Precision medicine – role of autoantibodies in the prediction and care of autoimmune diseases: report on the 14th Dresden Symposium on Autoantibodies, Dresden, Germany, 10–13 Sept. 2019 / eds.: K. Conrad [et al.]. – Dresden [etc.], 2019. – P. 115–116.*

62. Волкова, М. В. Возможности прогнозирования ответа на биологическую терапию при ревматоидном артрите / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге : сб. тез. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23–24 сент. 2019 г. / Сев.-Запад. гос. мед. ун-т [и др.] ; под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2019. – С. 57–58.*

Инструкции по применению

63. Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.11.2016 / Е. В. Кундер, Т. Д. Тябут, А. М. Пристром, А. Е. Буглова, М. В. Волкова, Е. В. Руденко, Л. Н. Маслинская, Д. М. Петрович. – Минск, 2016. – 16 с.

64. Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и других воспалительных полиартропатий : инструкция по применению № 099-0918 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.11.2018 / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова, Е. В. Руденко, Л. Н. Маслинская. – Минск, 2018. – 9 с.

65. Метод прогнозирования эффективности биологических лекарственных средств при ревматоидном артрите : инструкция по применению № 009-0319 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2019 / М. В. Волкова, Е. В. Кундер, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова. – Минск, 2019. – 7 с.

РЭЗІЮМЭ

Волкава Маргарыта Васільеўна

Клініка-імуналагічны полімарфізм рэўматоіднага артрыту і прагназаванне эфектыўнасці лячэння біялагічнымі лекавымі сродкамі

Ключавыя словы: рэўматоідны артрыт, сываратка крыві, антыцелы, цытакіны, ферментатыўная актыўнасць, біялагічныя лекавыя сродкі.

Мэта даследавання: удасканаліць дыягностыку рэўматоіднага артрыту і распрацаваць метады лячэння біялагічнымі лекавымі сродкамі з улікам клініка-імуналагічнага полімарфізму хваробы, прэдыктараў дасягнення рэмісіі.

Метады даследавання: клінічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, кантрольна-аналітычныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навуковая навізна: вывучаны фактары, якія вызначаюць клінічную гетэрагеннасць рэўматоіднага артрыту. Вылучаны асаблівы варыянт захворвання з нетыповымі праявамі.

Удасканалена дыягностыка рэўматоіднага артрыту за кошт вызначэння антыцелаў да Sa-антыгена і да гетэрагеннага нуклеарнага рыбануклеапратэіну К, а таксама антынуклеарных антыцелаў пры серанегатыўным па антыцелах да цыклічнага цытрулініраванага пептыду і рэўматоідным фактары варыянце захворвання.

Абгрунтавана новая канцэпцыя клініка-імуналагічнага полімарфізма рэўматоіднага артрыту па выніках ацэнкі ўзроўняў аўтаантыцелаў, цытакінаў, ферытыну, ДНКазнай і гіялуранідазнай актыўнасці сывараткі крыві, ДНКазнай актыўнасці імунаглабулінаў пры асноўных клінічных варыянтах захворвання, а таксама іх узаемасувязяў з сустаўнымі, сістэмнымі і нетыповымі праявамі, лабараторнымі паказчыкамі.

Ахарактарызаваны клініка-імуналагічныя варыянты рэўматоіднага артрыту, вылучаныя з улікам наяўнасці антыцелаў да цыклічнага цытрулініраванага пептыду, рэўматоіднага фактару, антынуклеарных антыцелаў у пацыентаў з сістэмнымі праявамі захворвання і без такіх.

Аптымізавана лячэнне рэўматоіднага артрыту на падставе распрацаванага метада прагназавання эфектыўнасці тэрапіі біялагічнымі лекавымі сродкамі (інфліксімаб, тоцылізумаб, рытуксімаб) з улікам клінічных і імуналагічных прэдыктараў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: дыягностыка і лячэнне рэўматоіднага артрыту.

Галіна прымянення: рэўматалогія, клінічная медыцына.

РЕЗЮМЕ

Волкова Маргарита Васильевна

Клинико-иммунологический полиморфизм ревматоидного артрита и прогнозирование эффективности биологическими лекарственными средствами

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сыворотка крови, антитела, цитокины, ферментативная активность, биологические лекарственные средства.

Цель исследования: усовершенствовать диагностику ревматоидного артрита и разработать метод дифференцированного лечения биологическими лекарственными средствами с учетом клинико-иммунологического полиморфизма заболевания, предикторов достижения ремиссии.

Методы исследования: клинические, биохимические, иммунологические, контрольно-аналитические, статистические.

Результаты исследования и их научная новизна: изучены факторы, определяющие клиническую гетерогенность ревматоидного артрита. Выделен особый вариант заболевания с нетипичными проявлениями.

Усовершенствована диагностика ревматоидного артрита за счет определения антител к Sa-антигену и к гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К, а также антинуклеарных антител при серонегативном по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидному фактору варианте заболевания.

Обоснована новая концепция клинико-иммунологического полиморфизма ревматоидного артрита по результатам оценки уровней аутоантител, цитокинов, ферритина, ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, ДНКазной активности иммуноглобулинов при основных клинических вариантах заболевания, а также их взаимосвязей с суставными, системными и нетипичными проявлениями, лабораторными показателями.

Охарактеризованы клинико-иммунологические варианты ревматоидного артрита, выделенные с учетом наличия антител к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидного фактора и антинуклеарных антител у пациентов с системными проявлениями заболевания и без таковых.

Оптимизировано лечение ревматоидного артрита на основании разработанного метода прогнозирования эффективности терапии биологическими лекарственными средствами (инфликсимабом, тоцилизумабом, ритуксимабом) с учетом клинических и иммунологических предикторов.

Рекомендации по использованию: диагностика и лечение ревматоидного артрита.

Область применения: ревматология, клиническая медицина.

SUMMARY

Volkava Marharyta

Clinical and immunological polymorphism of rheumatoid arthritis and prediction of the treatment efficacy of biologics

Keywords: rheumatoid arthritis, blood serum, antibodies, cytokines, enzymatic activity, biological drugs.

The aim of study: to improve diagnostics of rheumatoid arthritis and develop the method of differentiated treatment by biologics on the basis of clinical and immunological polymorphism, predictors of remission achievement.

Research methods: clinical, biochemical, immunological, control and analytical, statistical.

Results of research and their scientific novelty: factors determining the clinical heterogeneity of rheumatoid arthritis were studied. A special variant of the disease with atypical manifestations was identified.

Diagnostics of rheumatoid arthritis is improved by determining antibodies to Sa-antigen and to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K, as well as antinuclear antibodies in seronegative by antibodies to cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor variant of the disease.

A new concept of clinical and immunological polymorphism of rheumatoid arthritis is substantiated based on the results of evaluation the levels of autoantibodies, cytokines, ferritin, DNase and hyaluronidase activity of blood serum, DNase activity of immunoglobulins in the main clinical variants of the disease, as well as their relationships with articular, systemic and atypical manifestations, and laboratory indicators.

Clinical and immunological variants of rheumatoid arthritis were characterized, taking into account the presence of antibodies to cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor and antinuclear antibodies in patients with systemic manifestations of the disease and without them.

The treatment of rheumatoid arthritis was optimized based on the developed method of predicting the effectiveness of therapy with biological drugs (infliximab, tocilizumab, rituximab), taking into account clinical and immunological predictors.

Recommendations for usage: diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

Field of application: rheumatology, clinical medicine.

Подписано в печать 06.02.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,57. Тираж 60 экз. Заказ 69.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.