

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО  
АРТРИТА ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ  
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

**(Монография)**

**Самарканд – 2025**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Председатель научно –  
технического совета  
Министерства здравоохранения**  
\_\_\_\_\_ **Ш.К. Атаджанов**  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ **2025 г.**

**БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО  
АРТРИТА ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ  
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

**(Монография)**

**Самарканд – 2025**

**Составитель:**

З.Б.Бабамурадова

заведующая кафедрой Внутренних болезней  
Педиатрического факультета Самаркандского  
государственного медицинского университета,  
DSc, доцент

**Рецензенты:**

З.А. Насырова

доцент кафедры Внутренних болезней №2 и  
кардиологии Самаркандского Государственного  
медицинского университета, DSc

Д.А. Набиева

заведующая кафедрой госпитальной,  
факультетской терапии №1 и профессиональных  
болезней Ташкентской медицинской Академии,  
д.м.н., профессор

*В монографии освещены результаты исследования по дифференцированному подходу диагностики и лечения ревматологических заболеваний, в частности решения проблем усовершенствования терапии ревматоидного артрита, применением генноинженерных биологических препаратов, способствующих профилактике осложнений, и стокой ремиссии ревматоидного артрита. Представлены основные сведения современной диагностики, классификации, генетический анализ факторов риска развития, а также предрасполагающие факторы тяжелого течения ревматоидного артрита.*

*Монография ориентирована на врачей ревматологов, терапевтов, врачей общей практики, травматологов-ортопедов, а также докторантов, ординаторов, резидентов магистратуры и студентов медицинских ВУЗов.*

Монография рассмотрена на Ученом Совете Самаркандского государственного медицинского университета. Протокол № \_\_\_\_ от «\_\_\_»\_\_\_\_\_2025 года

**Ученый секретарь PhD, доцент**

**Очилов У.У.**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>		4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>		7
<b>Глава I. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ОСНОВНЫЕ МЕРЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА</b>		18
<b>1.1.</b>	Современные взгляды на классификацию, диагностику и лечение ревматоидного артрита	18
<b>1.2.</b>	Молекулярные основы функционирования системы цитокинов при ревматоидном артрите.	47
<b>1.3</b>	Основные меры фармакотерапии ревматоидного артрита. Базисные препараты. Новый подход к лечению ревматоидного артрита. Генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK-киназы.	58
<b>Глава II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		70
<b>2.1</b>	Общая характеристика обследованных больных	70
<b>2.2</b>	Методы исследования: клинико-молекулярные и инструментальные исследования	75
<b>Глава III. АССОЦИАЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ</b>		87
<b>3.1</b>	Особенности клинического течения ревматоидного артрита	87
<b>3.2</b>	Лабораторно-инструментальные показатели ревматоидного артрита	98
<b>3.3</b>	Состояние иммунологического статуса у больных с ревматоидного артрита	112
<b>Глава IV. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНОВ АКТИВАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА</b>		162
<b>4.1</b>	Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов генов IL17A, IL17A, IL23 у пациентов с ревматоидным артритом.	163
<b>4.2</b>	Оценка эффективности фармакотерапии при РА и их ассоциация генетическим полиморфизмом	194
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>		218
<b>ВЫВОДЫ</b>		246
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>		247
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b>		248
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>		



## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**РА** - ревматоидный артрит

**АС** - анкилозирующий спондиллоартрит

**РЗ** - ревматические заболевания

**АНА**- антинуклеарные антитела

**СС** - системная склеродермия

**ГИБП** - генно-инженерные биологические препараты

**TNF- $\alpha$**  - фактор некроза опухоли-альфа

**CAPS** - криопирин-ассоциированные периодические синдромы

**TRAPS** - наследственный моногенный периодический лихорадочный синдром

**CANDLE** - хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры

**АСРА** - associate certified project accountant

**АЦА** - анти-цитруллиновые антитела

**СРБ** - С-реактивный белок

**HAQ** - health assessment questionnaire

**ЦНС** - центральная нервная система

**КТ** - компьютерная томография

**МРТ** - магнитно-резонансная томография

**УЗИ** - ультразвуковое исследование

**АТ** - антитела

**СС** - серонегативные спондилоартриты

**МНС** - major histocompatibility complex

**HLA** - лейкоцитарные антигены человека

**ГКС** – Глюкокортикоиды

**НПВС** - нестероидные противовоспалительные препараты

**ММФ** - микофенолата мофетил

**ИМФДГ**- инозинмонофосфатдегидрогеназа

**ЭТЦ** – Этанерцепт

**ТЦЗ** - Тоцилизумаб  
**ТФР** - традиционные факторы риска  
**СДЛА** - систолическое давление в легочной артерии  
**ПЦР** - полимеразная цепная реакция  
**АСР**– Американская коллегия ревматологов  
**АГ** – артериальная гипертензия  
**АСЛО** – антистрептолизин О  
**АЦЦП** - антитела к циклическим цитруллинированному пептиду  
**АИЗ** – аутоиммунные заболевания  
**БПВП** – базисные противовоспалительные препараты  
**ВАШ** - визуальная аналоговая шкала  
**DAS28** - Disease Activity Score 28  
**EURLAR** –Европейский альянс ассоциаций ревматологов  
**IL6**– интерлейкин 6  
**ИБС** – ишемическая болезнь сердца  
**ИФА** - иммуноферментный анализ  
**Ig** – иммуноглобулин  
**НДА** - недифференцированный артрит  
**ОАК** – общий анализ крови  
**ООЗБ** - общая оценка здоровья больных  
**ПЦР** – полимеразная цепная реакция  
**РА** - Ревматоидный артрит  
**РФ** – ревматический фактор  
**RANKL** - лиганд рецептора активатора транскрипционного фактора κВ  
**ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания  
**СРБ** - С-реактивный белок  
**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов  
**СКВ** - системная красная волчанка  
**СЗСТ** - смешанное заболевание соединительной ткани  
**ТПР 2** – толлподобный рецептор 2

**ФНО  $\alpha$**  – фактор некроза опухоли альфа

**ФК** – функциональный класс

**ХСН** – хроническая сердечная недостаточность

**ЧБС** - число болезненных суставов

**ЧПС** - число припухших суставов

**ММП** - матриксных металлопротеиназ

**Hg** – гемоглобин

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, ревматологические заболевания, в частности ревматоидный артрит (РА) являются одной из ведущих причин инвалидности во всем мире. Их происхождение проявляется развитием аутоиммунного процесса в результате нарушений в иммунной системе. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...ревматоидный артрит встречается у 1-5% населения, в результате чего существует вероятность 60% развития осложнений, а новый случай заболевания может быть выявлен в 8% в течение года...». Поэтому на основе генетических исследований необходимо совершенствовать особенности ранней диагностики развития профилактики и лечения, уменьшить осложнения и оказать практическую помощь больным на различных основах медицинской помощи ревматоидного артрита (РА), разработать принципы своевременного выбора наиболее оптимального метода лечения.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение роли цитокинов в совершенствовании методов лечения и профилактики заболевания. Именно поэтому основной и насущной проблемой являются необходимым определить частоту встречаемости генов аутоиммунной системы (IL17A, IL17F, IL23R) при РА, а также совершенствовать методов лечения, приводящее к снижению показателей смертности от осложнений ревматических заболеваний.

В нашей стране в соответствии с требованиями международных стандартов развития медицинской сферы посредством иммунологической и молекулярно-генетической диагностики проводятся комплексные мероприятия, направленные на профилактику и снижение развития РА и его осложнений, распространения различных системных заболеваний неизвестной этиологии, и достигаются определенные результаты. В литературе, опубликованной в Узбекистане за последние годы, сообщается о проведении ряда научных исследований по РА, к которым относятся роль генетических фенотипов гаптоглобина в течении РА и эффективность лечения (Шодидулова Г.З., 2021); специфическое течение РА под влиянием внешних климатических и

экологических факторов (Ахмедов Х.С., 2017). Однако анализ приведенной литературы показывает, что роль полиморфных генов системы аутоиммунных состояний (IL17A, IL17F, IL23R) в дифференциальном клиническом течении и тяжести заболевания РА не изучена. Эффективность лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) не изучена в зависимости от переноса аллельных и генотипических форм генов аутоиммунной системы (IL17A, IL17F, IL23R).

Решение этих проблем, является одной из основных задач сферы здравоохранения, что позволяет совершенствовать тактику ранней диагностики тяжести РА в терапевтической практике и лечении осложнений.

# **ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ОСНОВНЫЕ МЕРЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

## **§ 1.1. Современные взгляды на классификацию, диагностику и лечение ревматоидного артрита**

Исторически ревматологи занимались диагностикой и консервативными видами лечения любых видов патологии суставов. Постепенно с развитием медицины, работа ревматолога разделилась на ведение пациентов с аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический спондилоартрит, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты), и с не аутоиммунными заболеваниями (остеопороз, подагрический артрит (подагра) и остеоартроз).

Согласно статистике, примерно четверть всей популяции средней Азии страдает от ревматоидного артрита (РА) в зависимости от их этиологии. Процент аутоиммунных заболеваний в популяции не превышает 1-5% в зависимости от региона, а распространенность полиостеоартроза может достигать 60%. При этом данная группа болезней может поражать людей вне зависимости от пола и возраста, однако в зависимости от конкретного заболевания гендерная пропорция может смещаться в пользу того или иного пола. Все ревматические заболевания можно первично классифицировать на воспалительные и не воспалительные. К первой группе относятся ревматоидный артрит, подагрический артрит (подагра), реактивный артрит, заболевания группы спондилоартрита, а также системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты и аутовоспалительные заболевания.

Факторы, повышающие риск возникновения ревматологических заболеваний:

- курение, злоупотребление алкоголем,

- наличие избыточного веса у человека, ожирение,
- генетическая предрасположенность и отягощенная наследственность.

**Ревматоидный артрит (РА)** — это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, приводящим к прогрессирующей деструкции хряща и кости (Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. 2016). По данным Насонова Е.Л. (2008), еще в прошлом десятилетии РА являлся одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, поражающим около 1% населения во всем мире, с преобладанием у женщин в соотношении 3:1 (Насонов Е.Л., Насонова В.А., 2008; Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC., 2011). На данный момент отмечается, что согласно прогнозу (2023), полученному в рамках системного анализа GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators, к 2050 году в мире ревматоидным артритом будут страдать 31,7 миллионов человек (Lancet Rheumatol, 2023). Типичный возраст начала заболевания - 30-50 лет, однако РА может развиваться в любом возрасте.

Подтверждая общепринятую парадигму Smolen JS и др. (2016) подчеркивают, что патогенез РА до конца не изучен, но считается, что он включает сложное взаимодействие генетических, экологических и иммунологических факторов. Генетическая предрасположенность играет важную роль, при этом некоторые аллели HLA-DRB1, кодирующие "общий эпитоп", связаны с повышенным риском РА. Экологические факторы, такие как курение, инфекции и воздействие кремнезема, также могут способствовать развитию РА у генетически восприимчивых людей. Клинически РА проявляется симметричным полиартритом мелких суставов кистей и стоп, хотя могут поражаться и более крупные суставы [Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB., 2016]. Насоновой В.А. (2013) отмечается, что ярким клиническим симптомом данной патологии служит утренняя скованность, болезненность и припухлость суставов. Внеуставные проявления, такие как ревматоидные

узелки, интерстициальное заболевание легких и васкулит, могут развиваться у значительной части пациентов (Олюнин Ю.А., 2014).

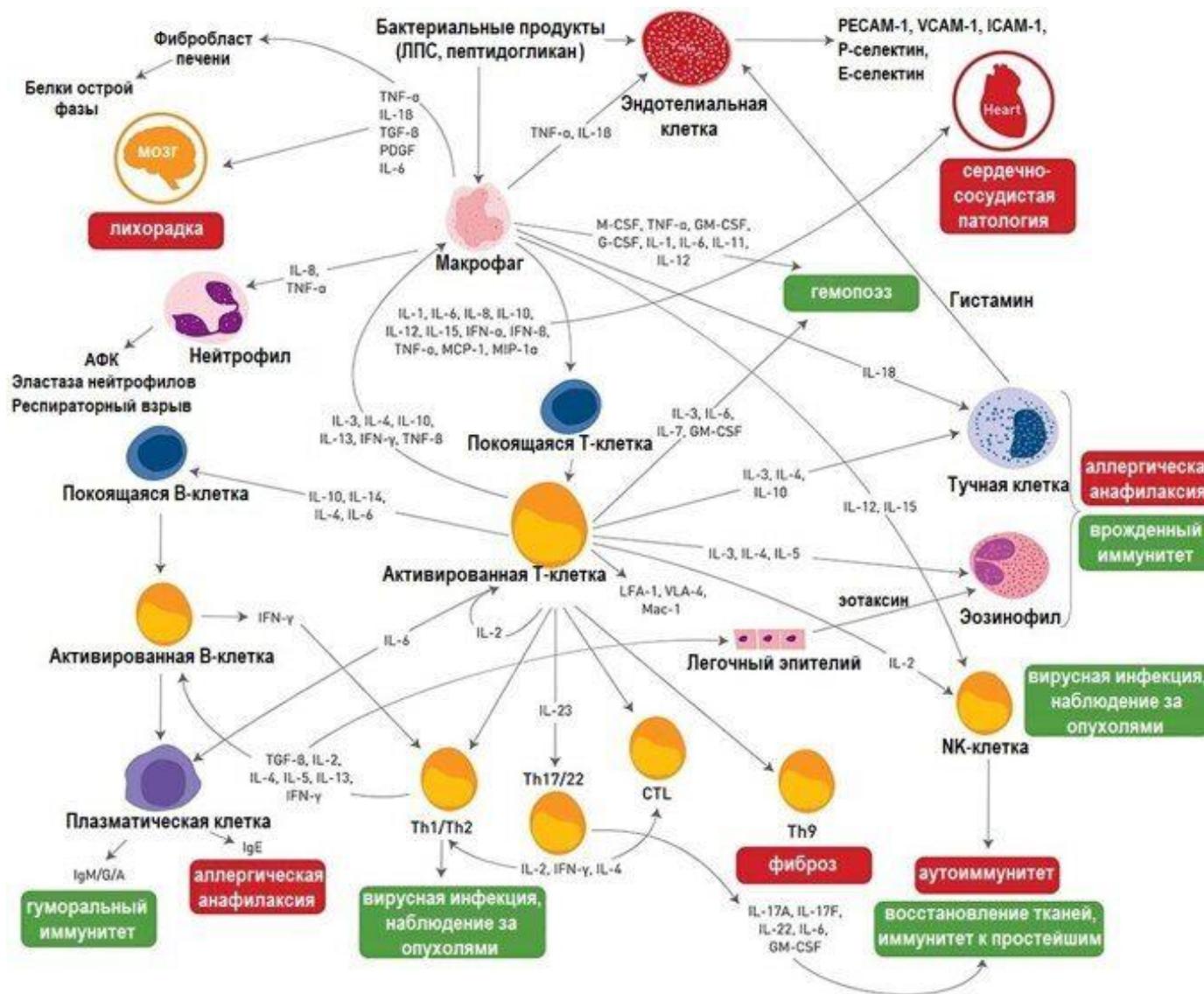
Диагностика РА основана на клинической картине, лабораторных тестах и визуализационных исследованиях. По сведениям He, Y. и др. (2023) что наличие АЦЦП имеет высокую специфичность и чувствительность по отношению к РА и сегодня - это критерий классификации. Около 70% пациентов с установленным РА классифицируются как АЦЦП-позитивные (He, Y., Ge, C., Moreno-Giró, À. et al., 2023). Рентгенография, УЗИ и МРТ суставов используются для оценки структурных повреждений и активности заболевания.

Лечение РА направлено на контроль воспаления, облегчение боли и предотвращение деструкции суставов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды используются для быстрого облегчения симптомов (Тоума, Z., 2017). Базисные противоревматические препараты (БПРП), такие как метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин, являются основой долгосрочной терапии (Aletaha D, Neogi T, Silman AJ., 2010). В последние годы биологические и таргетные синтетические БПРП, включая ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и янускиназа, существенно расширили терапевтические возможности при РА (Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., 2008).

Идентичное мнение разделяет Singh JA (2022), а также Prasad P. и др. (2023), включающие пероральные традиционные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (DMARDs; например, метотрексат) – в золотой стандарт лечения РА.

## **§1.2. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Молекулярные основы функционирования системы цитокинов при РА.** В многочисленных исследованиях (Jin P. и др. (2004), Keen LJ (2002), Пузирёва Л.И. и др. (2016)), выполненных за последние 20 лет, продемонстрировано существование новых механизмов для формирования полиморфной структуры системы цитокинов (В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. 2015). Цитокины выделяются на поверхность клетки и взаимодействуют с рецептором клетки, находящейся рядом. Таким образом, передается сигнал, который запускает дальнейшие реакции. Они активны в очень малых концентрациях. Их образование и секреция происходят кратковременно, в ответ на присутствие в организме антигена.



**Рисунок 1.2.1. Цитокиновая сеть.** Иммунные клетки взаимодействуют с другими иммунными клетками с помощью цитокинов, которые контролируют пролиферацию, дифференцировку и функцию. Кроме того, они участвуют в процессах воспаления, кроветворения, нейрогенеза, эмбриогенеза и онкогенеза. В отличие от гормонов, цитокины не накапливаются в железах в виде заранее сформированных молекул, а быстро синтезируются и секретируются в основном после стимуляции. Цитокины часто влияют на действие других цитокинов аддитивным, синергическим или антагонистическим образом

Существуют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. Провоспалительные цитокины характеризуются выработкой нескольких интерлейкинов (IL), IL-1, IL-2, IL-12, IL-17, IL-18, IFN $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Ключевыми провоспалительными цитокинами являются IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ . Эти цитокины сигнализируют через рецепторы цитокинов I типа (CCR1), которые структурно отличаются от других типов рецепторов цитокинов. Они

имеют решающее значение для координации клеточно-опосредованного иммунного ответа и играют решающую роль в модуляции иммунной системы.

С. Ю. Никулина и др. (2014) утверждают, что при РА преобладает Т-клеточный (лимфоцитарный) тип иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ). Согласно данным последних лет, полиморфизм генов цитокинов оказывает существенное влияние на предрасположенность к ряду аутоиммунных заболеваний (РА), способы лечения и эффективность терапии, и это во многом может быть связано с наследованием (С. Ю. Никулина и др. 2014).

По мнению Зияевой Ф.К. и др. (2024), Мазурова В.И. и др. (2022) и Мирахмедовой Х. Т. И др. (2022) среди цитокинов, ассоциирующихся с прогрессированием иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), одну из центральных ролей играет **интерлейкин 6 (ИЛ-6)**. При ревматоидном артрите системные эффекты ИЛ-6 приводят к развитию острофазового ответа, характеризующегося выработкой белков острой фазы, в частности С-реактивного белка (СРБ). ИЛ-6 способен влиять на метаболизм костной ткани, поскольку сигнал, переданный через растворимые рецепторы ИЛ-6, вызывает дифференцировку и активацию остеокластов. Повышенная сигнализация ИЛ-6 нарушает баланс формирования костной ткани, как следствие, усиливается костная резорбция (Мазуров В.И., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р., Чудинов А.Л., Дадалова А.М., 2022)

По данным Lowes MA и др. (2014), дополненным Adamopoulos IE и др. (2015), семейство IL-17 представлено следующими цитокинами: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F. Следует отметить, что IL-17A и IL-17F продуцируются большим количеством лимфоцитов, включая  $\gamma\delta$ Т-клетки, НК- и НКТ-клетки, а также типичные Th 17-клетки, что отражает участие IL-17 в механизмах врожденного и приобретенного иммунитета [93, с.48-53; 135, с.1339-1350; 187, с.1-15]. Среди цитокинов семейства IL-17, именно IL-17A имеет решающее значение в индукции патологической резорбции кости

посредством прямой активации предшественников остеокластов в процессе формирования РА (Смольникова М.В., Барило А.А., Смирнова С.В., 2018).

Таким образом, цитокины IL-17A и IL-17F являются основными посредниками воспаления в суставах при РА.

IL-17, продуцируемый клетками Th17, является провоспалительным цитокином, взаимодействующим с рецептором IL-17R на моноцитах и нейтрофилах. Этот цитокин играет важную роль в привлечении моноцитов и нейтрофилов к месту инфекции. Активация IL-17 запускает каскад продукции других цитокинов и хемокинов, включая IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- $\beta$  и MCP-1, что усиливает воспалительный ответ (Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T., 2017).

**ИЛ-23** — это регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, миграцию и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th17 и Tc17) и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, участвующих в воспалительном каскаде. В исследованиях *in vivo* Colebatch AN и др. (2013) было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов. В присутствии ИЛ-23 повышается выживаемость Th17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 и родственные ему цитокины. Кроме того, ИЛ-23 вызывает фенотипические и функциональные изменения Т-регуляторных клеток, способствующих повышению продукции воспалительных цитокинов: интерферона, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17А и ИЛ-22 [138, с.111-119]. Bovenschen HJ и др. (2013) и Yang L и др. (2016) ИЛ-23 относят к ключевым цитокинам в патогенезе АС.

### **§1.3. ОСНОВНЫЕ МЕРЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ГЕННО- ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИНГИБИТОРЫ ЯК-КИНАЗЫ.**

Начало 20 века ознаменовалось существенным прогрессом в изучении аутоиммунных заболеваний, для терапии которого разработаны свыше 10 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител и рекомбинантных белковых молекул, подавляющих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т и В лимфоцитов, участвующих в патогенезе аутоиммунного воспалительного процесса, а также точечный (таргетный) ингибитор киназ (ингибитор ЯК-киназы) (Г. Г. Раднаев, 2017).

По мнению Г. Г. Раднаева (2017) ГИБП привели не только к существенному улучшению результатов течения, но и позволили более полно понять сущность аутоиммунных заболеваний. Концепция окончательно сформулирована EULAR (Европейской антиревматической лигой) в 2010 году. Внедрена в национальные рекомендации по лечению РА во всем мире. Активнейшую роль в этом сыграл НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой РАМН (Г. Г. Раднаев, 2017).

БПВП патогенетически влияют на «базис» аутоиммунных заболеваний, т. е. на нарушения в иммунной системе, тем самым тормозят прогрессирование деструкции суставов и улучшают прогноз заболевания. При выборе препаратов БПВП необходимо учитывать: длительность заболевания (ранняя стадия – меньше 6-ти месяцев, промежуточная стадия – 6–24 месяца, развернутая стадия – больше 24 месяцев); активность воспаления; наличие факторов неблагоприятного прогноза: высокие титры ревматоидного фактора (РФ), увеличение концентрации АЦЦП (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду), увеличение СОЭ и СРБ, быстрое прогрессирование деструкции суставов.

В первом десятилетии XXI в. в расшифровке механизмов развития и разработки подходов к фармакотерапии РЗ достигнут значительный прогресс (Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав, 2013). Были созданы принципиально новые противовоспалительные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии.

**Левилимаб** - рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 подкласса IgG1. По данным Mazurov VI и др. (2021), а также Lomakin NV и др. (2021), изучивших на практике препарат Левилимаб, данное лекарственное средство связывается и блокирует как растворимые (рИЛ6Р), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (мИЛ6Р). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить реализацию ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада, препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, и избыточной продукции других провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 является ключевым элементом синдрома массивного высвобождения цитокинов (синдром цитокинового шторма, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов), который может привести к острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и являться причиной летального исхода. У пациентов с РА на фоне лечения левилимабом снижается выраженность воспалительной реакции в суставах, что подтверждено при гистологическом исследовании (значимое снижение выраженности воспалительных и дегенеративных изменений хрящевой ткани) [288, 289].

**Ингибиторы янус-киназ.** По мнению Chou EH (2019), в отличие от генно-инженерных биологических препаратов, полностью блокирующих функцию определенного провоспалительного цитокина, например, ИЛ-6, ингибиторы янус-киназ модулируют активность различных биологически

активных молекул, полная блокада которых может привести к развитию тяжелого иммунодефицита и нарушению гомеостаза (Choy EH., 2019). К ним относятся филготиноиб, упадацитиноиб, итацитиноиб, солцитиноиб и др. Shawky AM и др. (2022) полагают, что применение селективных ингибиторов JAK1 может привести к улучшению результатов лечения РА и других аутоиммунных заболеваний, прежде всего за счет повышения его безопасности, так как некоторые побочные эффекты тсБПВП развиваются в результате блокады других янус-киназ (Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AN, Gouda AM, 2022). Необходимы прямые сравнительные исследования ингибиторов янус-киназ для оценки возможных преимуществ отдельных препаратов этой группы. В настоящее время нет оснований считать, что селективность действия на определенные янус-киназы ассоциируется с повышением эффективности и/или безопасности у больных РА.

## **РЕЗЮМЕ ПО ПЕРВОЙ ГЛАВЕ**

Таким образом, иммуновоспалительные процессы составляют основу патогенеза широкого спектра ревматических заболеваний (РЗ) у взрослых и детей, включая ревматоидный артрит (РА), серонегативные артриты (СА), а также системную красную волчанку (СКВ) и др. Оценка роли иммуногенетических факторов в генезе развития РЗ представляется одним из наиболее перспективных направлений современной ревматологии. Будучи многофакторной патологией, в патогенезе РА доказано воздействие окружающих внешних факторов и различных модификаций генов-регуляторов иммунного ответа и цикла фолатов. В этом плане, на сегодня существуют достоверные результаты исследований, доказывающие взаимное влияние генов цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Между тем, результаты исследований по оценке иммуногенетических механизмов инициации РА сравнительной оценке эффективности проводимого лечения с учетом иммуногенетических особенностей

заболевания не имеют однозначных выводов, поэтому дополнительные исследования в этом направлении необходимы и актуальны.

Сташкевич, Д. С. (2016) подчеркивает, при применении рекомбинантных цитокинов как лекарственных препаратов они воспроизводят биологические эффекты эндогенных цитокинов, способны влиять на патогенез различных заболеваний, поэтому являются средствами патогенетической терапии иммунозаместительного типа действия. Известна их фармакокинетика при использовании обычных и пролонгированных лекарственных форм и подтверждена зависимость выраженности клинических и иммунокорректирующих эффектов от используемых доз.

Для некоторых цитокиновых препаратов (преимущественно для рекомбинантных интерферонов) имеются международные стандарты назначения и российские методические рекомендации по лечению иммунных нарушений, но в нашей стране это достаточно неизучено. Основная цель проведения иммунозаместительной терапии рекомбинантными цитокинами — активация иммунореактивности организма посредством коррекции дефектных звеньев иммунной системы и реализация индуктивного воздействия применяемых пептидных медиаторов на цитокиновую сеть, что позволяет в условиях проведения цитокинотерапии добиваться значимых клинических эффектов.

Мы считаем, что адекватный анализ накопленных клинических данных уже теперь позволяет установить ряд, не учитывавшийся ранее существенных патогенетических особенностей РА и механизмов действия различных ГИБП. В данной работе обсуждаются важные аспекты, обладающие как теоретической, так и практической значимостью, знание которых может способствовать более рациональному выбору этих препаратов. Более того, сравнение эффективности различных ГИБП позволяет лучше понять механизмы патогенеза отдельных ревматических заболеваний.

Согласно современным представлениям, основой большинства системных ревматических заболеваний является воспалительный процесс, связанный с аутоиммунными нарушениями. Хотя в клинической практике все анализируемые препараты демонстрируют сочетание иммунодепрессивного и противовоспалительного действия, крайне важно определить доминирующее свойство конкретного ГИБП.

## Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### §2.1. Общая характеристика обследованных больных.

Представленные в монографии данные получены в результате работы, проведённой на базе Самаркандского городского медицинского объединения и 1 – многопрофильной клинике №1 Самаркандского государственного медицинского университета за период 2021-2023 гг.

В исследование включены 168 пациентов, в возрасте от 25-45 лет, с диагнозом ревматоидный артрит и контрольная группа, 98 практически здоровые лица. Для проведения настоящей работы использован комплексный подход, включающий клинические, лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические и статистические методы исследования.

Также в зависимости от молекулярно-генетических исследований полиморфизма генов IL17A (G197A), IL17F (161His/Arg), IL23 (G/A) мы разделили пациентов на несколько групп (таблица 2.1.1)

Таблица 2.1.1

#### Принцип формирования групп для молекулярно-генетических исследований

Группы	Заболевания	Гены
1 группа	Ревматоидный артрит n=103	IL17A (G197A), IL17F (161His/Arg), IL23 (G/A)
2 группа	Здоровый контроль (n=98)	

По плану лечения больные были подразделены на 2 подгруппы: **Подгруппа «А»** из 50 пациентов с РА, которым применяли базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а также **подгруппа «В»** из 53 пациентов с РА, которым применяли генно-инженерный биологический препарат (ГИБП-Левилимаб). Обследование проводили в динамике: в течении 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения. Оценку эффективности оценивали на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований. В основном, заболевание

было характерно для возрастной группы 35-40 лет (41,6%), преобладали женщины чем мужчины, на 2,5 раза. Диагноз РА устанавливали на основании критерии ACR/EULAR 2010г. (Критерии Американского колледжа ревматологов / Европейской лиги по борьбе с ревматизмом) и по МКБ 10.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ACR/EULAR 2010 г**

<b>№</b>	<b>Целевая популяция (пациенты, подлежащие обследованию):</b>	
<b>1</b>	Имеется синовит суставов кистей рук	
<b>Критерий А. Поражение суставов</b>		<b>БАЛЛЫ</b>
<b>2</b>	1-3 мелких сустава (с и без поражения крупных суставов)	2
<b>3</b>	4-10 мелких суставов (с и без поражения крупных суставов)	3
<b>4</b>	>10 суставов (хотя бы 1 мелкий сустав)	5
<b>Критерий В. Аутоиммунная серология</b>		
<b>5</b>	Низко-положительный РФ или низко-положительные АЦЦП/АСРА	2
<b>6</b>	Высоко-положительный РФ или высоко-положительные АЦЦП/АСРА	3
<b>Критерий С. Остро-фазовые реактанты</b>		
<b>7</b>	Повышенный СРБ и повышенное СОЭ	1
<b>Критерий Д. Длительность симптоматики</b>		
<b>8</b>	≥6 недель	1

### **2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Клинические исследования заключались в выяснении жалоб, ознакомлением с историями болезнями, амбулаторными картами, изучении анамнестических данных и протокол первичного осмотра, особенностей течения заболевания у разной категории больных. В перечень инструментальных исследований входило проведение рентгенографии суставов, ЭКГ на аппарате «Mindray, Китай», УЗИ внутренних органов Mindray Resona I9 и доплер - ЭхоКГ. В настоящее время диагностика заболевания невозможна без определения различных компонентов физического, эмоционального и социального состояния пациента. В связи с этим в ревматологии принята комплексная оценка суставного синдрома с помощью индекса Ричи (Ritchi), определение числа болезненных и припухших

суставов, функционального индекса HAQ, комбинированных индексов, отражающих активность заболевания (DAS) в различных модификациях. Для определения числа болезненных суставов (ЧБС) оценивались 68 суставов, градация 0-1 балл, где 0 - нет боли, 1 - есть боль. Суставной индекс Ричи (1968г) представляет собой суммарное числовое выражение интенсивности боли в суставах при пальпации, градация 0-3 балла, где 0 - нет боли, 1 - боль выражена слабо, 2 - умеренная выраженность боли, 3 - боль выражена сильно. Обычно для определения данного индекса оценивается 53 сустава, максимально возможное его значение составляет 78 баллов, так как некоторые суставы объединяются в группы. В последнее время наиболее популярным показателем, характеризующим степень функциональной недостаточности суставов, является индекс Health Assessment Questionnaire (HAQ). HAQ предоставляет исследователю больше информации относительно функциональных возможностей пациента в повседневной жизни.

Выраженность боли при РЗ оценивалась в баллах на основании визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

#### **Методика Визуально-аналоговой шкалы**

Пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая соответствует его интенсивности боли. С помощью линейки, измеряется расстояние (мм) между «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить», обеспечивая диапазон оценок от 0 до 100. Более высокий балл указывает на большую интенсивность боли. На основании распределения баллов рекомендована следующая классификация: нет боли (0–4 мм), слабая боль (5–44 мм), умеренная боль (45–74 мм), сильная боль (75–100 мм). Длительность измерения интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале занимает меньше 1 мин (рис. 2.2.1) [13].



показателей (РФ и АЦЦП) на биохимическом анализаторе «Mindray, Китай» с использованием реактивов фирмы «HUMAN» (Германия). Анализ на АЦЦП показывает количество антител к циклическому цитруллиновому пептиду в сыворотке крови. Отрицательным считался уровень АЦЦП, меньше 10 Uml. Показатель, который был равен или больше четырём единицам в миллилитре, явился положительным.

**Молекулярно-генетические исследования** проводились в лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ Гематологии (Республика Узбекистан, Ташкент). Регистрация и учёт результатов ПЦР проводилось автоматически программным обеспечением для амплификаторов детектирующих. Специфичности генов для каждого образца определялось программным обеспечением автоматически с учетом совокупности результатов по каждой пробирке для этого образца. Математический анализ полученных результатов проведен с помощью программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Для оценки различий в частоте генотипов между исследуемыми группами применен точный критерий Фишера. Определялось соответствие генотипических распределений в изученных группах равновесию Харди-Вайнберга с помощью теста « $\chi^2$ ». При этом значимыми считались различия между группами при значении  $p < 0,05$ .

#### **Статистические методы исследования**

Полученные результат подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excel, Statistica for Windows 6.0». Проверку нормальности распределения количественных параметров проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка (Каримов М. Ш., Шукурова Ф. Н., Парпиева Д. А., 2020). Вычисляли среднеарифметическую (M), среднего квадратного отклонения ( $\delta$ ), ошибки средней арифметической (m), выборочного стандартного отклонения (S). Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок (соответствия его нормальному распределению) проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с

вычислением вероятности ошибки ( $p$ ). Данные считали достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ прогностических факторов ( $P$ ) проводили путем определения чувствительности ( $Ч$ ), специфичности ( $С$ ), диагностической точности ( $ДТ$ ), относительного риска ( $ОР$ ) прогнозируемого исхода в группе фактор–положительных пациентов,  $ОР$  иного исхода в группе фактор–положительных пациентов, коэффициента асимметрии, рассчитанной на основе теоремы Бейса. Проверку статистических гипотез о различиях для количественных и порядковых переменных проводили с применением критерия Краскелла–Уоллиса, в случаях категориальных переменных (абсолютных и относительных частот, долей) критерий хи – квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса, учитывая степени свободы ( $df$ ) (Насонов Е.Л., 2013). Для оценки относительного риска был проведен анализ таблиц сопряженности: отношение шансов ( $ОШ$ ) и двустороннее 95% доверительные интервалы ( $ДИ$ ). Достигнутый уровень значимости ( $p$ ) приведен как  $p < 0,0001$ , рассчитывался с учетом его критического значения 5% ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные подвергали статистической обработке в программной сфере Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel–2007 и Statistica, V6. Полученные данные обрабатывались в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий определяли по  $t$  – критерию Стьюдента и считали значимыми при  $P < 0,05$ . Коэффициент корреляции ( $r$ ) между антропометрическими группами рассчитывали по Пирсону.

## ГЛАВА III. АССОЦИАЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

### § 3.1. Особенности клинического течения ревматоидного артрита

Нами проведен анализ встречаемости заболевания в зависимости от возрастной категории, которое показало высокий процент встречаемости заболеваний в средней возрастной группе. Проведенные исследования показали, что распределение мужчин и женщин достоверно отличалось, где выявлено что, часто заболевание встречался у лиц женского пола. В основном, заболевание было характерно для возрастной группы 35-40 лет (41,6%). Но, были проанализированы некоторые отличительные особенности, которые были связаны с различными сроками перехода репродуктивного возраста, а также зрелостью гормонального фона.

У пациентов с РА средний возраст составило  $43 \pm 4,5$  лет, женщин было 93 (55,3%), мужчин 75 (44,6%) (Таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1

#### Общая характеристика пациентов РА, включенных в наблюдение

Параметры	Количество больных	
	n	%
Пол:	93	55,3
-женский	75	44,7
-мужской		
$\chi^2 = 3,86; P = 0,05$		
Средний возраст $43 \pm 4,5$ лет		

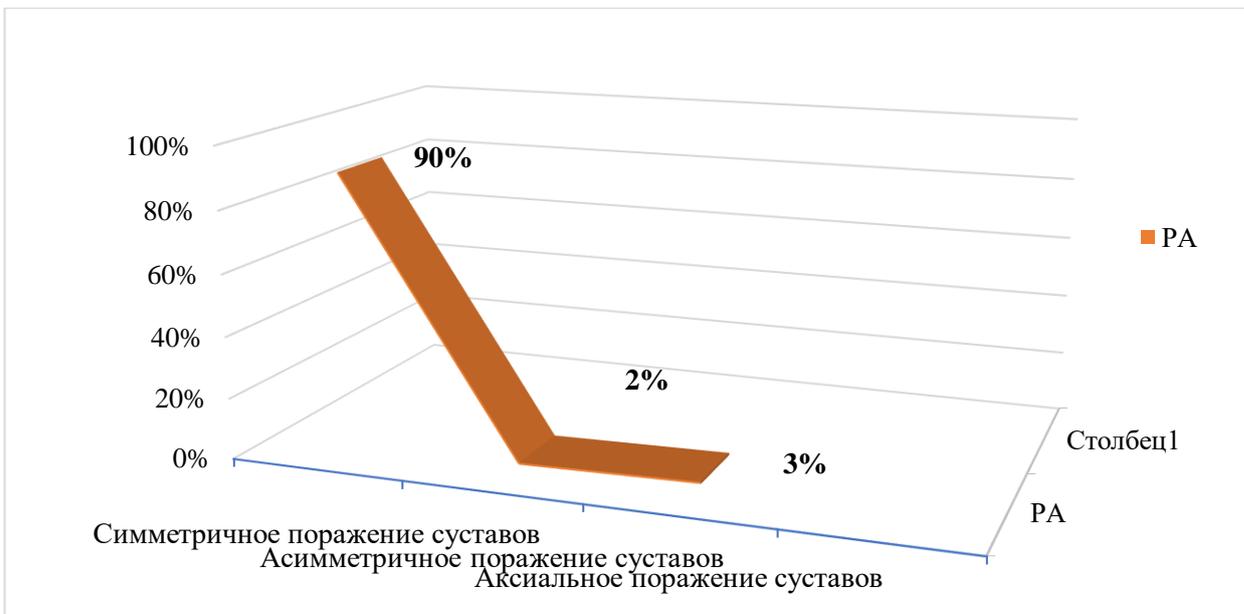
Среди обследованных больных 129 из них имели положительный АЦЦП (76,8%), остальные 39 (23,2%) – имели серонегативную форму. У данных пациентов отмечалось утренняя скованность (рисунок 3.1.1).



**Рисунок 3.1.1 – Распределение пациентов по продолжительности утренней скованности**

В ходе общего клинического исследования пациентов РА нами изучены частоты факторов риска, предрасполагающих развитию заболевания, которое позволило выявить наиболее частые из них в отношении наследственности (26,9), наличия очагов хронических инфекций (79,8%) и частых простудных заболеваний (59,5%).

На следующем этапе работы мы провели анализ частоты встречаемости признаков, характеризующих суставной синдром при ревматических заболеваниях на разных стадиях их течения. К этим признакам относились: наличие артралгий в области суставов кистей, припухлость как минимум одного сустава кисти, присутствие симметричного артрита (определяемого как поражение суставов в одной анатомической зоне), а также припухлость как минимум одного крупного сустава (таких как коленный, голеностопный, локтевой или плечевой). Помимо этого, изучалась частота артрита мелких суставов стоп, а также наличие и продолжительность утренней скованности. При постановке диагноза РА симметричный артрит суставов кистей имел место у 90% обследованных больных (рис. 3.1.2).



**Рисунок 3.1.2 Поражения суставов в группе исследования.**

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении числа припухших суставов (ЧПС) и утренней скованности. Их значения составили - 12,6 и 116,4 мин (таблица 3.1.2).

**Таблица 3.1.2**

**Клинические симптомы, выявленные на момент осмотра у больных с РА**

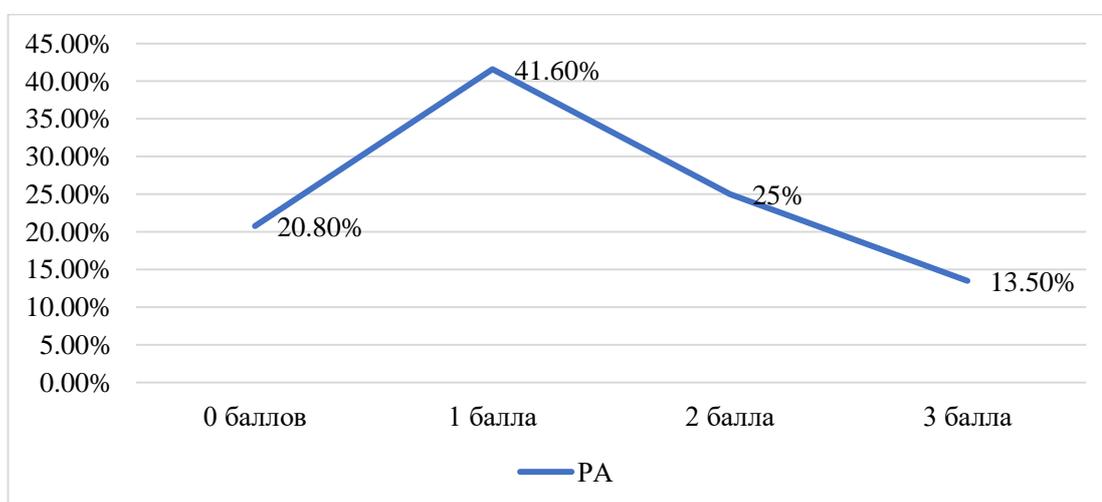
СИМПТОМЫ	Абс (чел) n=168	%
1. Боли воспалительного характера	167	99,4%
2. Утренняя скованность 2,5-3 часа и более	103	61,3%
3. Симметричное поражение мелких суставов	151	90%
4. Внесуставные проявления РА		
- ревматоидные узелки	28	16,7%
- васкулит	34	20,2%
- нефропатия	114	67,9%
5. поражение крупных суставов	12	7,14%

Системные проявления РА зафиксированы у 37 (22%) больных. Наиболее частыми из них были анемия у 134 (80%), снижение массы тела у 67 (40%), амиотрофии у 142 (85%), лихорадка у 88 (52,5%), ревматоидные узелки у 28 (16,7%).

Высокая специфичность утренней скованности для воспалительных артритов объясняет его включение как в число 7 классификационных критериев, предлагаемых ACR, так и в число диагностических критериев

раннего ревматоидного артрита, предлагаемых Европейской противоревматической лигой (EULAR).

По нашим исследованиям, также определяли ограничение функциональной активности по HAQ – индексу. Результаты исследования показали, что, функциональная сохранность отмечалась у 20,8% (35) пациентов с РА (0-баллов), 1 балл отмечался у 41,6% (70) больных, 2 балла было выявлено у 25% (42), эти пациенты с большим трудом могли выполнять физический труд, и у 13,5% (21) выявили 3 балла, которые не имели возможности для выполнения физического труда и нуждались в помощи других (рис.3.1.2).



**Рисунок 3.1.4. Ограничение функциональной активности по HAQ – индексу.**

Далее, с учетом среднего уровня СОЭ пациенты каждой подгруппы разделены по степеням активности:

- среди пациентов процент больных I степенью активности составил наименьше количество и был равен 9,7%, со II степенью активности составило большее количество случаев – 52,4%, тогда как III степенью активности установлена у 37,86% пациентов (таблица 3.1.3).

В то же время оценка активности РА по средним значениям СОЭ и DAS28, также показала наибольшие цифры. В частности, медиана этих показателей среди больных составила 30,2 мм/ч и 5,1.

Таблица 3.1.3

## Показатели степени активности РА

Степени активности	СОЭ мм/час	РФ	DAS28
Ревматоидный артрит			4,68
I	До 20 – 9,7%	Положительный – 82,3% Отрицательный – 17,7%	
II	20-40 – 52,4%		
III	Выше 40 – 37,86%		

Таким образом, приведенные данные показывают большой процент поступающих больных с наиболее высокой активностью заболевания, установленной по среднему уровню СОЭ, по шкале DAS28, по степени функциональной недостаточности суставов по шкале HAQ. Более того, наибольшие степени активности РА зарегистрированы среди пациентов с более тяжелыми формами заболевания. Поступление пациентов с более высокой степенью активности, связано с несвоевременным обращением больных в лечебные учреждения.

### § 3.2. Лабораторно-инструментальные показатели ревматоидного артрита

Следующим этапом нашей работы было проведение лабораторных исследований, включавших изучение особенностей показателей общего анализа крови, состояние биохимических показателей крови, наличие ревматоидного фактора (РФ), специфичных для РА антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). В наших исследованиях результаты показали, что в группе пациентов с РА было обнаружено железодефицитная анемия по уровням снижения гемоглобина до 100,3 г/л, снижением уровня сывороточного железа  $5,63 \pm 1,2$  мкмоль/л (Таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1

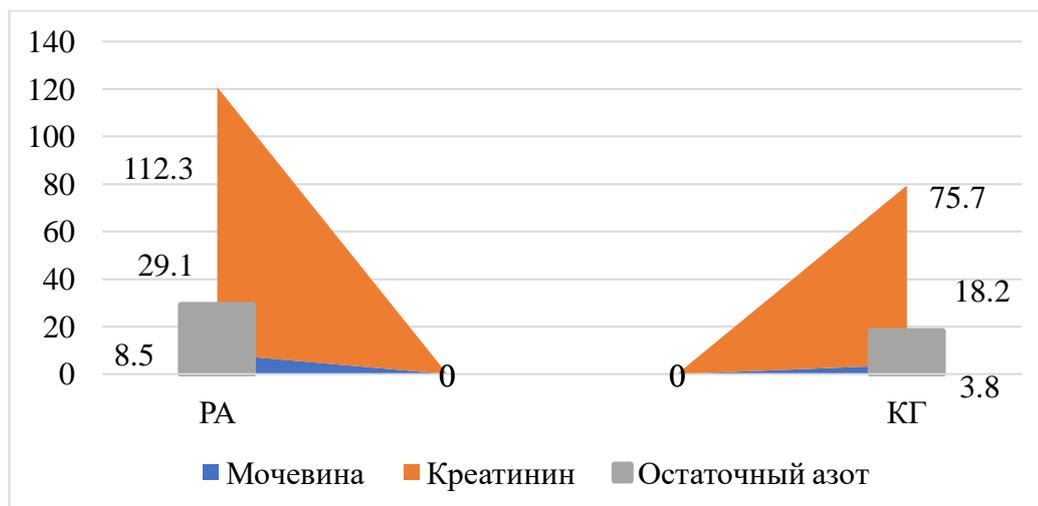
## Показатели общего анализа крови и обмена железа у пациентов с РА

Показатели	РА n=168	Контроль n=98	P1	P2	P3
Нв, г/л	100,3±0,38	128,3±1,8	<0,001	<0,001	<0,001

Железо сыворотки (мкм/л)	15,63±1,2	28,7±2,01	<0,001	<0,001	<0,01
Лейкоциты (мкл)	6,0±1,4	6,0±1,5	>0,5	>0,2	>0,5
Тромбоциты (мкл)	324±0,07	294±1,12	<0,001	<0,001	<0,001
Лимфоциты (%)	28±0,12	31±0,05	<0,001	<0,01	>0,2

**Примечание:** P1, P2, P3 – достоверность различий показателей пациентов РА в сравнении с контрольной группой.

Со стороны биохимических показателей крови отклонение от контрольных значений установлено только в отношении СРБ, который почти в 1,5 и 2,0 раза был выше нормы (5,0) среди пациентов с РА (7,46). Увеличение мочевины, креатинина и остаточного азота также было заметно больше при РА, в отличие от группы контроля (рис.3.2.1).



**Рисунок 3.2.1. Показатели почечной пробы при РА.**

Как видно по нашим исследованиям, повышение почечной пробы, было заметно увеличено у больных с РА, что является показателем поражения почек при данной патологии.

Всем пациентам проводили общий анализ мочи, с целью выявления протеинурии (таб.3.2.2).

Таблица 3.2.2

## Показатели общего анализа мочи у больных с РЗ

Показатели	РА n=168 (100%)	КГ n=98 (100%)	p1	p2	p3
Протеинурия 0,66 до 3,0 г 3,0 г и	101 (60,1)	4 (4,1)	<0,001	<0,001	<0,001
	12 (7,14)	0	<0,01	<0,001	>0,2
Гематурия больше 3 в п/з	87 (51,8)	0	<0,001	<0,001	<0,05
Лейкоцитурия больше чем 3- 5 в п/з	79 (47)	2 (2,04)	<0,001	<0,001	>0,05
Цилиндрурия больше 3 в п/з	81 (48,2)	0	<0,001	<0,001	<0,01
Снижение СКФ менее 70 мл/мин	5 (2,9)	0	>0,05	<0,01	-

*Примечание: p1, p2, p3 – достоверность различий показателей пациентов РА в сравнении с контрольной группой.*

Среди пациентов поражением почек протеинурия с изменением мочевого осадка отмечалась у больных с РА 131 (60,1%), так же протеинурия более 3,0 грамм в сутки выявляли у 12 (7,14%). Эти данные указывают на то, что, при РА характерны изменения в почках, такие как нефропатии, амилоидоз почек и т.д.

Среди пациентов с РА серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) была выявлена у 167 (98,8%) пациентов, в то время как серонегативность – у 1 (1,19%) пациентов и в группе контроля.

Известно, что цитруллин – это аминокислота, которая является продуктом биохимической трансформации другой аминокислоты – аргинина. У здорового человека цитруллин не принимает участия в синтезе белка и полностью выводится из организма. Но при РА цитруллин начинает встраиваться в аминокислотную пептидную цепочку белков синовиальной оболочки и хрящевой ткани суставов. «Новый» видоизмененный белок,

имеющий в своем составе цитруллин, воспринимается иммунной системой как «чужой» и в организме начинают производиться антитела к цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП). АЦЦП – это специфический маркер ревматоидного артрита, своеобразный предвестник заболевания на ранней стадии, обладающий высокой специфичностью (95%). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду обнаруживаются задолго до первых клинических признаков ревматоидного артрита и остаются в течение всей болезни. При нашем исследовании выявление АЦЦП при ревматоидном артрите может указывать на более агрессивную, так называемую эрозивную форму заболевания, которая ассоциируется с более быстрым разрушением суставов и развитием характерных суставных деформаций.

Таким образом, оценка результатов лабораторных исследований среди обследованных больных позволила установить наличие ЖДА средней степени, увеличение СРБ, увеличение показателей почечных проб, а также серопозитивных больных по РФ и АЦЦП. Различия в степени нарушения этих показателей позволяют их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющие прогноз тяжелого течения РА.

### **Инструментальные исследования РА**

Инструментальные исследования позволили определить рентгенологические стадии РА, в ходе, которого установлено преобладание пациентов с наибольшей прогрессией заболевания. Первые рентгенологические симптомы артрита, в т. ч. и появление первых эрозий, могут обнаруживаться во 2-х и 3-х пястно-фаланговых суставах, 3-х проксимальных межфаланговых суставах кистей, суставах запястий, лучезапястных суставах, шиловидных отростках локтевых костей, 5-х плюснефаланговых суставах. При более выраженных стадиях РА изменения могут обнаруживаться в дистальных межфаланговых суставах кистей и стоп. РА никогда не начинается с поражения дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, проксимальных межфаланговых суставов стоп.

В наших исследованиях, с I рентгенологической стадией обратилось всего лишь 11,65 % (20) больных, тогда как со II стадией их число было равно 53,0% (89), с III стадией – 35,1% (59). На начальной стадии болезни может прослеживаться признаки остеопороза. На более позднем обнаруживались эрозии костной структуры. Во второй стадии, на рентген снимке выявили сужение суставной щели. При длительном течении заболевания, в 3 рентгенологической стадии присоединились периартикулярный склероз, облитерация, анкилоз.

Таким образом, важно провести рентгенологические исследования для выявления ранних деструктивных изменений при РА, для предотвращения развития анкилоза и для проведения ранней дифференциальной диагностики с другими ревматологическими заболеваниями.

В наших исследованиях, мы также оценивали состояния внутренних органов у пациентов с РА методами УЗИ, ЭКГ, ЭхоКГ.

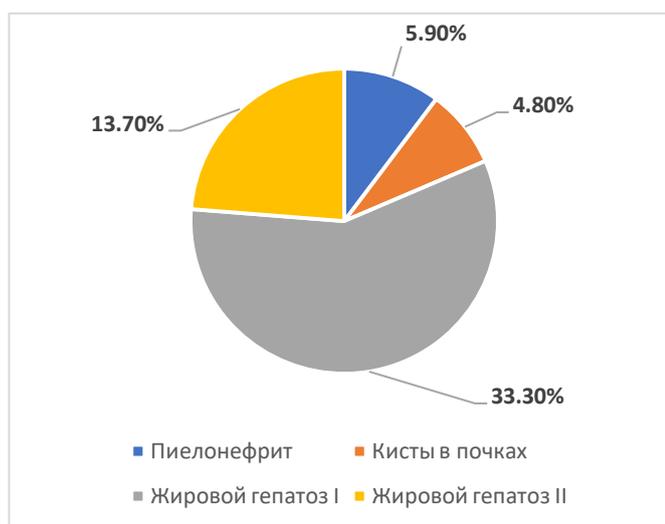
У обследованных нами больных ЧСС колебалась в широких пределах: от 45 до 150 уд/мин, в среднем эти значения составили  $83,0 \pm 0,37$ ; минимально - 45 уд./мин., максимально – 150 уд./мин. соответственно. На ЭКГ признаки гипоксии или ишемии и блокада пучков Гисса встречались у 36,9% и 7,14% пациентов. По нашим наблюдениям у пациентов с выраженными проявлениями РА нарушение ритма сердца в виде синусовой аритмии было 25,6%, а АВ блокады встречались редко, 5,02% случаев у всех исследуемых.

Таким образом, клинические проявления РА зависят от состояния ССС. Это связано с изменениями электрической проводимости и ритма сердца. В тяжелых случаях они могут определять риск развития ишемической болезни сердца и внезапную смерть.

При исследовании также отмечались нарушения сердечной гемодинамики. Имели тенденцию к повышению значения КДР и КСР, при этом они имели значения в пределах верхних нормативов (в среднем  $4,89 \pm 0,77$ ;  $3,28 \pm 0,135$ ) у пациентов с РА. Следует сказать, что значения САД и ДАД у многих сохранялись в пределах возрастной нормы, но у 12 (11,4%)

поднималась до 140-150/90-100 мм.рт.ст., у 28 (26,7%) снижалась 90-100/50-60 мм.рт.ст. обследованных соответственно.

Среди наших обследованных по данным УЗИ, у пациентов с РА отмечались не значительные изменения почек, печени, такие как, пиелонефрит у 10 (5,9%) пациентов, кисты в почках у 8 (4,8%), жировой гепатоз I и II степени у 56 и 23 (33,3% и 13,7%) соответственно (рис. 3.2.4).



**Рисунок 3.2.4. Показатели УЗИ в исследуемой группе.**

В заключение хотелось бы отметить, что у обследованных пациентов чаще всего клинические, инструментальные показатели характеризовались изменениями в ССС, легочной системы, почек и печени, что говорит о системном поражении внутренних органов при РА. У пациентов выявляются аритмии, блокады, признаки гипоксии, ишемии и другие. В тяжелых случаях они могут определять риск развития почечной недостаточности и внезапную смерть.

### **§3.3. Состояние иммунологического статуса у больных с ревматологическими заболеваниями**

Течение РА зависит от выраженности воспалительных и аутоиммунных реакций в организме пациента. Суть патологического процесса при РА составляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. При РА

преобладает Т-клеточный (лимфоцитарный) тип иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ). В связи этим, одной из задач нашего исследования явилось изучение уровня провоспалительных цитокинов и анализ их значения при наблюдении течения, активности и эффективности лечения РЗ.

Для определения роли цитокинового статуса, было проведено обследование уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A.

В результате проведенного исследования обнаружено статистически достоверное повышение концентраций IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A у больных РА по сравнению с контрольной группой ( $p=0,03$  соответственно). Гиперпродукция провоспалительного цитокина IL -1 $\beta$  тесно коррелирует с клиническими и лабораторными параметрами активности воспалительного процесса при РА (таблица 3.3.1).

**Таблица 3.3.1**

**Уровни цитокинов у больных с РЗ и КГ, М $\pm$ m, пг/мл**

Цитокины	РА (n=168)	Контрольная группа (n=98)	P1	P2	P3
IL -1 $\beta$	13,84 $\pm$ 0,11	11,2 $\pm$ 3,2	>0,2	>0,5	>0,2
IL -6	17,60 $\pm$ 0,26	7,4 $\pm$ 0,34	<0,001	<0,001	<0,001
IL -17A	9,30 $\pm$ 0,14	5 $\pm$ 0,11	<0,001	<0,001	<0,001
TNF- $\alpha$	10,65 $\pm$ 0,07	7,8 $\pm$ 3,11	>0,2	>0,2	>0,2

*Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий показателей пациентов РА в сравнении с контрольной группой.*

Анализ показал (таблица 3.3.1), что течение РА очевидно сопровождаются более высоким уровнем воспалительных и аутоиммунных реакций, что нашло подтверждение в виде значимо более высокого уровня цитокинов, где наблюдалось повышение уровня IL -1 $\beta$  на 1,3 раза, IL -6 на 2,5 раза в сравнении с пациентами КГ группы ( $P<0,03$ ), а также было заметное повышение уровня IL -17A на 3,5 раза, что говорит об основной биологической роли IL-17 при данном заболевании, который приводит к активации воспалительного процесса и участвует в мобилизации нейтрофилов

и стимуляции секреции IL-6, IL-8 в фибробластах, эпителиальных и эндотелиальных клетках.

Проведен корреляционный анализ уровней цитокинов с клиническими и лабораторными проявлениями у больных с РА. Определялась положительная корреляция провоспалительных цитокинов с клинико-лабораторными проявлениями активности РА. В частности, выявлена статистически достоверная корреляция IL-1 $\beta$ , IL-6 с утренней скованностью, уровнем АЦЦП и СОЭ, и рентгенологической стадией (таблица 3.3.2).

**Таблица 3.3.2**

**Корреляционный анализ концентрацией цитокинов с клиническими и лабораторными показателями у больных с РА**

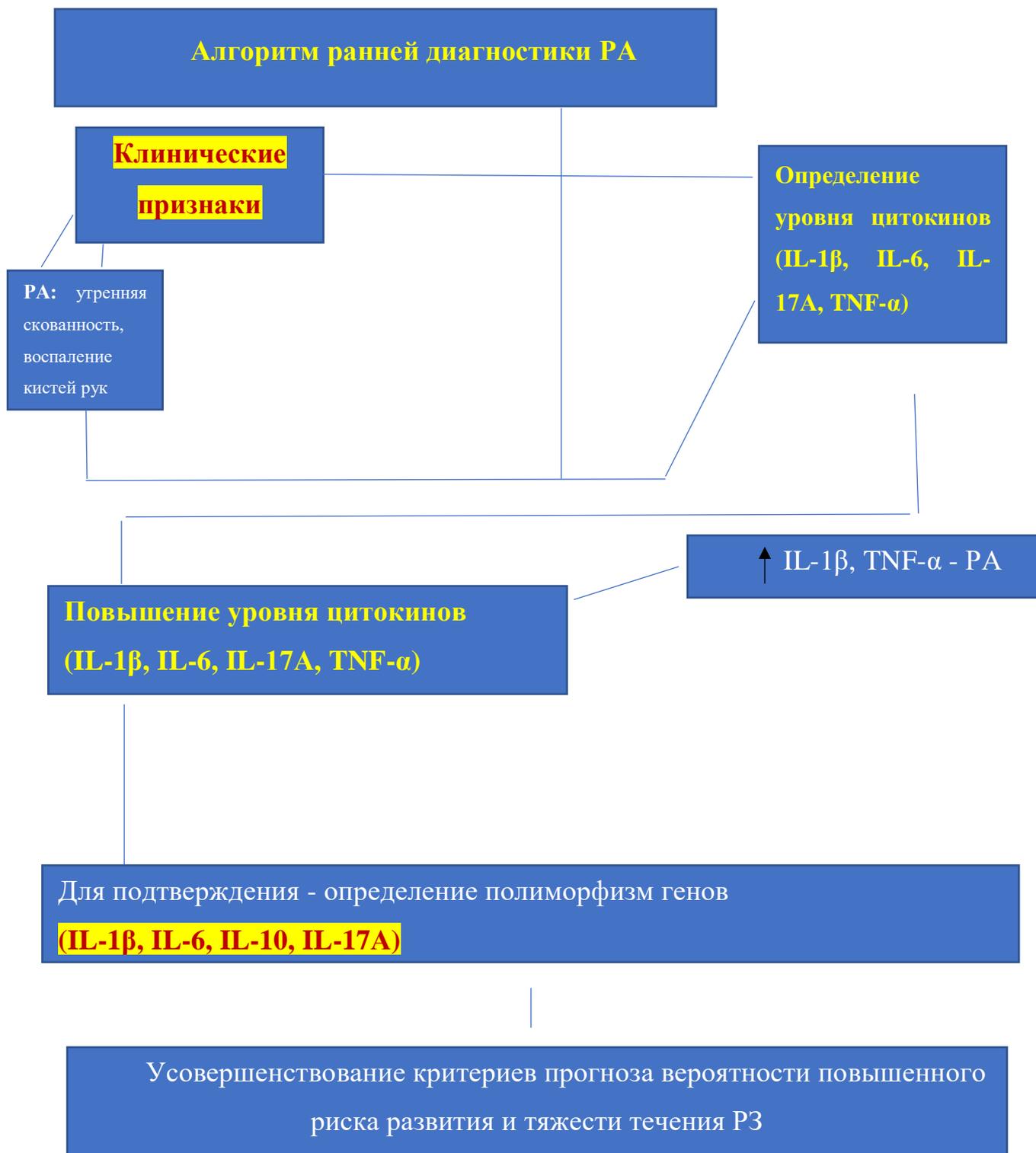
	Показатели цитокинов пг/мл	Утренняя скованность (30-180 мин)	ВАШ	СОЭ 20-40 мм/ч	АЦЦП 53<пг/мл	Рентгенологические стадии (II-III)	
<b>РА n=168</b>	IL-1 $\beta$	13,84 $\pm$ 0,11	0,71*	0,80*	0,88*	0,82*	0,65*
	IL-6	17,57 $\pm$ 0,26	0,74*	0,83*	0,86*	0,83*	0,68*
	IL-17A	9,30 $\pm$ 0,14	0,42	0,40	0,49	0,36	0,37

**Примечание:** \* - достоверность корреляционной связи  $p < 0,05$ .

Из данной таблицы следует сказать, что выявленные высоко значимые положительные корреляционные взаимосвязи между сывороточными уровнями IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A с одной стороны, то есть содержанием ключевых провоспалительных цитокинов, и с другой стороны клиническими и лабораторными показателями во всех группах обследованных пациентов подтверждают предположение о повышении продукции противовоспалительных цитокинов в ответ на активности и тяжелого течения заболевания у больных с РА.

По нашим исследованиям был разработан алгоритм ранней диагностики РА. Алгоритм позволяет провести дифференциальную диагностику ревматологических заболеваний и прогнозировать неблагоприятное течение и

предотвратить возможные осложнения данной патологии. Алгоритм можно использовать в таких отраслях как ревматология, терапия, семейная медицина и в поликлинической практике, для ранней диагностики, прогноза течения и предупреждения осложнений РЗ (рисунок).



Таким образом, поддержание и хронизация воспаления во многом зависит от способности клеток к высокой их продукции и это может быть обусловлено наличием определенных генетических профилей, характеризующихся наследованием комбинаций аллельных вариантов генов цитокинов.

### **Резюме к 3 главе.**

Таким образом, при изучении клинического, лабораторного и инструментального исследования РА, нами проведен анализ встречаемости заболевания в зависимости от возрастной категории, которое показало высокий процент встречаемости заболеваний для возрастной группы 35-40 лет (41,6%), по распределению мужчин и женщин, выявлено что, часто заболевание встречался у лиц женского пола.

По нашей работе приведенные данные показывают больший процент поступающих больных с наиболее высокой активностью заболевания, установленной по среднему уровню СОЭ, по шкале DAS28, степени функциональной недостаточности суставов по шкале HAQ. Более того, поступление пациентов с более высокой степенью активности РА, связано с несвоевременным обращением больных в лечебные учреждения.

Лабораторные исследования показали, что, показатели АЦЦП у больных с РА, имели положительный результат у 76,8% исследуемых. При нашем исследовании выявление АЦЦП на доклинической и ранней стадии РА, характеризующейся нечётко выраженными клиническими признаками и «обратимыми» нарушениями аутоиммунитета, позволила нам способствовать предупреждению заболевания за счёт модификации факторов риска и позволило своевременно начать адекватную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в дебюте болезни, что помогло увеличить вероятность достижения ремиссии и снизил риск прогрессирующего деструктивного поражения органов и тканей. Различия в степени нарушения этих показателей позволяют их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющие прогноз тяжелого течения РЗ.

На основании инструментальных данных, можно сделать вывод, что, важно провести рентгенологические исследования для выявления ранних деструктивных изменений при РА, для предотвращения развития анкилоза и для проведения ранней дифференциальной диагностики с другими РЗ. Состояние иммунологического статуса, позволило провести корреляционный анализ концентрацией цитокинов с клиническими и лабораторными показателями, что позволило выявить важную роль провоспалительных цитокинов в патогенезе РА. Полученные данные имеют важную роль для проведения ранней диагностики, правильного применения адекватной терапии для предотвращения осложнений и достижения ранней ремиссии.

Таким образом, приведенный нами клинические исследования могут свидетельствовать, что причиной РА могут быть не только факторы риска и их развития, но и выявленные нами повышение цитокинов и обнаружение маркёров ранней диагностики, которые помогут предотвратить осложнения.

Установлено что, воспалительные изменения при РА, которые были выше перечислены могут является причиной не только тяжелого течения, но возникновений грозных осложнений, которые могут привести к снижению работоспособности и инвалидизации населения, это в свою очередь может повлиять на экономическое развитие страны.

#### **Глава IV. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНОВ АКТИВАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА**

До настоящего времени этиологические и патогенетические механизмы развития РЗ остаются до конца не раскрытыми. Между тем, современными исследованиями показано, что в вероятности развития РА особый вклад имеют полиморфные варианты ряда генов участвующие в инициации и формировании сложных аутоиммунных нарушений.

Между тем, данные, опубликованные в ряде зарубежных работ, показывают важное значение различных генетических факторов (IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) и IL23R (11209026)), участвующих в формировании сложных иммунных нарушений, приводящих к началу РА.

Вместе с этим, результаты имеющихся исследований по изучению значимости генетического компонента в патогенезе РЗ имеют разносторонний характер, что возможно связано с молекулярно-генетическими особенностями зависящие от этнических принадлежности популяции.

Поэтому, учитывая наличие таких расхождений в этой области, с целью более глубокого понимания молекулярно-генетических механизмов формирования РЗ и очевидна необходимость проведения комплексных исследований по оценке особенностей распределения генетических полиморфизмов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) и IL23R (11209026) у пациентов с ревматоидным артритом и среди здоровых лиц, а также анализу их ассоциации с повышенной вероятностью развития РЗ с учетом клинической формы заболевания. Кроме того, эти исследования являются основой для выявления наиболее значимых прогностических молекулярно-генетических маркеров развития, тяжести течения и эффективности проводимой терапии РА.

#### § 4.1. Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов генов IL17A, IL17A, IL23 у пациентов с ревматоидным артритом

Оценивая особенности распределения генотипов исследованного полиморфного гена интерлейкина IL17A (G197A) выявлено, что среди здоровых и пациентов с РЗ фактическое наблюдаемое распределение генотипов G/G, G/A и A/A по данному полиморфному маркеру соответствовало ожидаемому теоретическому распределению, не отклоняясь при РХВ ( $p > 0.05$ ) (Таблица 4.1.1).

**Таблица 4.1.1**

##### Распределение генотипов полиморфного гена интерлейкина IL17A (G197A) по РХВ у пациентов с РЗ и здоровых

Здоровый контроль, (n=98)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H <sub>0</sub>	H <sub>e</sub>	
G/G	0.68	0.66	$\chi^2 = 2.74; P = 0.09; df = 1$
G/A	0.26	0.31	
A/A	0.06	0.04	
Всего	1.00	1.00	
Пациенты с РЗ, (n=172)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H <sub>0</sub>	H <sub>e</sub>	
G/G	0.55	0.49	$\chi^2 = 12.13; P = 0.0055; df = 1$
G/A	0.31	0.42	
A/A	0.15	0.09	
<b>Всего</b>	1.00	1.00	

Наряду с этим, уровень наблюдаемой гетерозиготности в обеих обследованных группах пациентов с РЗ и здоровых по полиморфному гену интерлейкина IL17A (G197A) оказался ниже ожидаемого ( $D = -0.27$  и  $D = -0.17$  соответственно) (Таблица 4.1.2).

**Таблица 4.1.2**

##### Анализ гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL17A (G197A) у пациентов с РЗ и здоровых

Группы	H <sub>0</sub>	H <sub>e</sub>	D *
Пациенты с РЗ (n=172)	0.31	0.42	-0.27

Здоровый контроль (n=98)	0.26	0.31	-0.17
--------------------------	------	------	-------

**Примечание:**  $D=(H_o - H_e)/H_e$

Изучение распространенности полиморфных локусов по гену интерлейкина IL17A (G197A) во всех группах пациентов и здоровых показало наличие всего лишь двух вариантов генотипов: основного G/G и гетерозиготного G/A при отсутствии случаев носительства мутантной гомозиготы A/A (0.0%).

Анализируя структурные особенности полиморфного маркера интерлейкина IL17A (G197A) в основной группе пациентов с РЗ определены доли аллельных вариантов G и A, составившие 70.1% и 29.9%, а также генотипов G/G, G/A и A/A, составившие 54.7%, 30.8% и 14.5% соответственно.

Более того, проведенный аналогичный анализ при РА позволил выявить носительство аллелями G и A 68.9% и 31.1% случаях, которое для G/G, и A/A G/A генотипов составило 51.5%, 34.9% и 13.6% соответственно. Наряду с этим, среди здоровой выборки частоты аллеля G и A определялись в 81.1% и 18.9%, а генотипов G/G, G/A и A/A в 68.4%, 25.5% и 6.1% случаях соответственно (Таблица 4.1.3).

**Таблица 4.1.3**

**Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL17A (G197A) у пациентов с РЗ и здоровых**

Аллели и генотипы	Группы		
	1-я основная группа с РЗ, (n=172)	2-я группа с РА, (n=103)	3-я контрольная группа, (n=98)
	% (abs)	% (abs)	% (abs)
<b>G</b>	70.1 (241)	68.9 (142)	81.1 (159)
<b>A</b>	29.9 (103)	31.1 (64)	18.9 (37)
<b>G/G</b>	54.7 (94)	51.5 (53)	68.4 (67)
<b>G/A</b>	30.8 (53)	34.9 (36)	25.5 (25)
<b>A/A</b>	14.5 (25)	13.6 (14)	6.1 (6)

Таким образом, изучая структуру полиморфного гена интерлейкина IL17A (G197A) определено, в качестве доминирующего генотипа во всех группах выступал дикий основной вариант G/G. Однако, его частота в группах

отличалась с достижением максимальной доли среди здоровых (68.4%) и с минимальной при АС (52.9%). Такая же динамика наблюдалась и в отношении основного аллельного варианта G, частота которого соответственно была выше в здоровом контроле (81.1%) и ниже при АС (66.2%). Заметное снижение частоты диких вариантов аллеля и генотипа по гену интерлейкина IL17A (G197A) регистрировалось также в основной группе с РЗ и при РА. Низкая частота основных аллеля и генотипа при этих патологиях возможно способствует их развитию за счет снижения протективной активности диких вариантов.

Наше предположение о роли полиморфных локусов гена интерлейкина IL17A (G197A) в запуске аутоиммунных процессов подтверждалось наличием статистически достоверных различий между аллелями и генотипами в основной группе с РЗ по сравнению со здоровыми. Так, частота неблагоприятного аллельного варианта А и генотипа А/А при РЗ оказалась статистически значимо выше в 1.8 раз (29.9% против 18.9%;  $\chi^2=8.0$ ; P=0.01; OR=1.8; 95%CI 1.2-2.8) и 2.6 раза (14.5% против 6.1%;  $\chi^2=4.3$ ; P=0.05; OR=2.6; 95%CI: 1.06-6.42) (Таблица 4.1.4).

**Таблица 4.1.4**

**Степень различий в частотах полиморфных локусов между основной группой с РЗ и здоровыми по гену интерлейкина IL17A (G197A)**

Аллели и генотипы	Показатель				$\chi^2$	P	OR	95%CI
	1-я основная группа с РЗ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
G	241	70.1	159	81.1	8.0	0.01	0.5	0.36 - 0.83
A	103	29.9	37	18.9	8.0	0.01	1.8	1.2 - 2.8
G/G	94	54.7	67	68.4	4.9	0.05	0.6	0.33 - 0.94
G/A	53	30.8	25	25.5	0.9	0.40	1.3	0.75 - 2.27
A/A	25	14.5	6	6.1	4.3	0.05	2.6	1.06 - 6.42

Повышение активности этих неблагоприятных вариантов сопровождалось значимым снижением протективной активности основных их вариантов G (70.1% против 81.1%;  $\chi^2=8.0$ ; P=0.01; 95%CI: 0.36 - 0.83) и G/G (54.7% против 68.4%;  $\chi^2=4.9$ ; P=0.05; 95%CI: 0.33 - 0.94). Наряду с этим, в

частоте гетерозиготы между группами статистически значимых различий не наблюдалось ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ) (Таблица 4.1.4).

Анализируя различия в распределении полиморфных локусов гена интерлейкина IL17A (G197A) между группами с РА и здоровых установлено статистически значимое повышение частоты неблагоприятного аллеля А при РА в 1.9 раз (31.1% против 18.9%;  $\chi^2 = 7.9$ ;  $P = 0.01$ ; OR=1.9; 95%CI: 1.22 - 3.07). Со стороны минорного генотипа А/А при РА наблюдалась тенденция к его повышению в 2.4 раза (13.6% против 6.1%;  $\chi^2 = 3.1$ ;  $P = 0.1$ ; OR=2.4; 95%CI: 0.91 - 6.4) (Таблица 4.1.1).

**Таблица 4.1.4**

**Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов с РА и здоровыми по гену интерлейкина IL17A (G197A)**

Аллели и генотипы	Показатель				$\chi^2$	P	OR	95%CI
	Группа с РА		контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
G	142	68.9	159	81.1	7.9	0.01	0.5	0.33 - 0.82
A	64	31.1	37	18.9	7.9	0.01	1.9	1.22 - 3.07
G/G	53	51.5	67	68.4	6.0	0.03	0.5	0.28 - 0.87
G/A	36	35.0	25	25.5	2.1	0.20	1.6	0.86 - 2.88
A/A	14	13.6	6	6.1	3.1	0.10	2.4	0.91 - 6.4

При РА также наблюдалось значимое снижение протективной активности основных их вариантов G (68.9% против 81.1%;  $\chi^2 = 7.9$ ;  $P = 0.01$ ; 95%CI: 0.33 - 0.82) и G/G (51.5% против 68.4%;  $\chi^2 = 6.0$ ;  $P = 0.03$ ; 95%CI: 0.28 - 0.87) в отношении риска развития заболевания.

Также в группе с РА в частоте гетерозиготы по сравнению со здоровых статистически значимых различий не наблюдалось ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

Таким образом, полиморфные локусы гена интерлейкина IL17A (G197A) самостоятельно могут участвовать в запуске аутоиммунных процессов, приводящих к развитию РА.

### § 4.2.1. Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL17F (161His/Arg) у пациентов с РА

Оценивая особенности распределения наблюдаемых ( $H_o$ ) и ожидаемых ( $H_e$ ) частот генотипов по полиморфным локусам гена интерлейкина IL17F (161His/Arg) при АЗ ( $\chi^2=0.8$ ;  $P=0.355$ ;  $df=1$ ) и у здоровых ( $\chi^2=0.42$ ;  $P=0.495$ ;  $df=1$ ) в соответствии с РХВ установлено соответствие каноническому их распределению (Таблица 4.2.1).

**Таблица 4.2.1**

#### Распределение генотипов полиморфного гена интерлейкина IL17F (161His/Arg) по РХВ у пациентов с РЗ и здоровых

Здоровый контроль, (n=98)			
Генотипы	Частота		достоверность
	$H_o$	$H_e$	
His/His	0.88	0.88	$\chi^2=0.42$ ; $P=0.495$ ; $df=1$
His/Arg	0.12	0.11	
Arg/Arg	0.00	0.00	
Всего	1.00	1.00	
Пациенты с РЗ, (n=172)			
Генотипы	Частота		достоверность
	$H_o$	$H_e$	
His/His	0.87	0.88	$\chi^2=0.8$ ; $P=0.355$ ; $df=1$
His/Arg	0.13	0.12	
Arg/Arg	0.00	0.00	
<b>Всего</b>	1.00	1.00	

Анализируя гетерозиготность по полиморфному гену интерлейкина IL17F (161His/Arg) в группах пациентов с РЗ и здоровых обнаружено не существенное увеличение наблюдаемых гетерозигот по сравнению с их ожидаемыми частотами в обеих группах ( $D=0.07$ ) (Таблица 4.2.2).

**Таблица 4.2.2**

#### Анализ гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL17F (161His/Arg) у пациентов с РЗ и здоровых

Группы	$H_o$	$H_e$	$D^*$
Пациенты с РЗ (n=172)	0.13	0.12	0.07
Здоровый контроль (n=98)	0.12	0.11	0.07

**Примечание:**  $D=(H_o - H_e)/H_e$

В структуре полиморфного гена интерлейкина IL17F (161His/Arg) во всех исследованных группах пациентов и здоровых установлено отсутствие мутантной гомозиготы Arg/Arg (0.0%). Вместе с тем, во всех группах в качестве доминирующего варианта выступал дикий гомозиготный генотип His/His.

Среди выборки пациентов с РЗ в основной группе частоты аллелей His и Arg зарегистрированы в 93.6% и 6.4%, а генотипы His/His и His/Arg в 87.2% и 12.8% соответственно (Таблица 4.2.3).

**Таблица 4.2.3**

**Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL17F (161His/Arg) у пациентов с РЗ и здоровых**

Аллели и генотипы	Группы		
	1-я основная группа с РЗ, (n=172)	2-я группа с РА, (n=103)	3-я контрольная группа, (n=98)
	% (abs)	% (abs)	% (abs)
<b>His</b>	93.6 (322)	93.7 (193)	93.9 (184)
<b>Arg</b>	6.4 (22)	6.31 (13)	6.1 (12)
<b>His/His</b>	87.2 (150)	87.4 (90)	87.8 (86)
<b>His/Arg</b>	12.8 (22)	12.6 (13)	12.2 (12)
<b>Arg/Arg</b>	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

В группе с РА частоты аналогичных имели почти одинаковые доли, как и в основной группе соответственно. В здоровой же группе значения частот аллелей (93.9% и 6.1%) и генотипов (87.8% и 12.2%) было приближенным к таковым в группе пациентов с РА.

Так, в основной группе с РЗ по сравнению со здоровыми в распределении полиморфных локусов гена интерлейкина IL17F (161His/Arg) за счет приближенных значений их частот не установлено наличие достоверно значимых различий, о чём свидетельствуют результаты статистических анализов. В частности, отношение шансов развития между аллелем Arg (6.4% против 6.1%;  $\chi^2 < 3.84$ ;  $P = 0.95$ ;  $OR = 1.0$ ; 95% CI: 0.51 - 2.17) и генотипом His/His

(87.2% против 87.8%;  $\chi^2 < 3.84$ ; P=0.90; OR=1.0; 95%CI: 0.45 - 2.02) достигало единицы при почти таком же значении и для частоты генотипа His/Arg (12.8% против 12.2%;  $\chi^2 < 3.84$ ; P=0.90; OR=1.1; 95%CI: 0.5 - 2.23) (Таблица 4.2.4).

**Таблица 4.2.4**

**Степень различий в частотах полиморфных локусов между основной группой с РЗ и здоровыми по гену интерлейкина IL17F (161His/Arg)**

Аллели и генотипы	Показатель				$\chi^2$	P	OR	95%CI
	1-я основная группа с РЗ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
His	322	93.6	184	93.9	0.0	0.95	1.0	0.46 - 1.97
Arg	22	6.4	12	6.1	0.0	0.95	1.0	0.51 - 2.17
His/His	150	87.2	86	87.8	0.0	0.90	1.0	0.45 - 2.02
His/Arg	22	12.8	12	12.2	0.0	0.90	1.1	0.5 - 2.23

В группе с РА также не обнаруживались достоверно значимые различия в частотах полиморфными локусами гена интерлейкина IL17F (161His/Arg) при сравнении с результатами в здоровой группе (для аллеля Arg - 6.3% против 6.1%;  $\chi^2 < 3.84$ ; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.46-2.32, для генотипов His/His - 87.4% против 87.8%;  $\chi^2 < 3.84$ ; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.42 - 2.23 и His/Arg - 12.6% против 12.2%;  $\chi^2 < 3.84$ ; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.45 - 2.39) (Таблица 4.2.4).

**Таблица 4.2.4**

**Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов с РА и здоровыми по гену интерлейкина IL17F (161His/Arg)**

Аллели и генотипы	Показатель				$\chi^2$	P	OR	95%CI
	группа с РА		контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
His	193	93.7	184	93.9	0.0	0.95	1.0	0.43 - 2.18
Arg	13	6.3	12	6.1	0.0	0.95	1.0	0.46 - 2.32
His/His	90	87.4	86	87.8	0.0	0.95	1.0	0.42 - 2.23
His/Arg	13	12.6	12	12.2	0.0	0.95	1.0	0.45 - 2.39

Таким образом, статистический анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL17F (161His/Arg) проведенный между группами пациентов с РА и здоровых показал отсутствие достоверной

ассоциации изученного генетического маркера с риском развития аутоиммунных заболеваний таких как РА ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ).

#### § 4.1.2. Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL23 (G/A) у пациентов с ревматологическими заболеваниями

Изучая особенности распределения генотипов полиморфного гена интерлейкина IL23 (G/A) среди здоровых ( $\chi^2 = 0.01$ ;  $P = 0.876$ ;  $df = 1$ ) и пациентов с РА ( $\chi^2 = 0.19$ ;  $P = 0.636$ ;  $df = 1$ ) установлено, что фактическое наблюдаемое распределение генотипов G/G (0.98 и 0.94), G/A (0.02 и 0.06) и A/A (0.00 и 0.00) по данному полиморфному маркеру соответствовало ожидаемому теоретическому распределению генотипов G/G (0.98 и 0.94), G/A (0.02 и 0.06) и A/A (0.00 и 0.00), не отклоняясь при РХВ ( $p > 0.05$ ).

Таблица 4.3.1

#### Распределение генотипов полиморфного гена интерлейкина IL23 (G/A) по РХВ у пациентов с РЗ и здоровых

Здоровый контроль, (n=98)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H <sub>o</sub>	H <sub>e</sub>	
G/G	0.98	0.98	$\chi^2 = 0.01$ ; $P = 0.876$ ; $df = 1$
G/A	0.02	0.02	
A/A	0.00	0.00	
Всего	1.00	1.00	
Пациенты с РЗ, (n=172)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H <sub>o</sub>	H <sub>e</sub>	
G/G	0.94	0.94	$\chi^2 = 0.19$ ; $P = 0.636$ ; $df = 1$
G/A	0.06	0.06	
A/A	0.00	0.00	
Всего	1.00	1.00	

При РА по сопоставленным частотам аллелей и генотипов определено одинаковая доля для G (99.0% против 99.0%) и A аллелей (1.0% против 1.0%) соответственно, а для основного G/G (98.1% против 98.0%) и гетерозиготного варианта GA (1.9% против 2.0%) различия составили всего лишь 0.1%.

Рассчитывая показатели точного критерия Фишера, шанса развития, значений доверительного интервала и достоверности по различиям в распределении полиморфных локусов гена интерлейкина IL23 (G/A) нами получены результаты, свидетельствующие об наличии связей между этим генетическим маркером и риском развития РА.

**Таблица 4.3.2**

**Анализ гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL23 (G/A) у пациентов с РЗ и здоровых**

Группы	H <sub>o</sub>	H <sub>e</sub>	D *
Пациенты с РЗ (n=172)	0.06	0.06	0.03
Здоровый контроль (n=98)	0.02	0.02	0.01

**Примечание:**  $D=(H_o - H_e)/H_e$

Идентификационный анализ структуры полиморфных локусов по гену интерлейкина IL23 (G/A) среди всех исследованных групп выявил отсутствие мутантного варианта генотипа А/А (0.0%) при обнаружении дикого и гетерозиготного вариантов G/G и G/A (Таблица 4.3.3).

**Таблица 4.3.3**

**Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL23 (G/A) у пациентов с РЗ и здоровых**

Аллели и генотипы	Группы		
	1-я основная группа с РЗ, (n=172)	2-я группа с РА, (n=103)	5-я контрольная группа, (n=98)
	% (abs)	% (abs)	% (abs)
<b>G</b>	96.8 (333)	99.0 (204)	99.0 (194)
<b>A</b>	3.2 (11)	1.0 (2)	1.0 (2)
<b>G/G</b>	93.6 (161)	98.1 (101)	98.0 (96)
<b>G/A</b>	6.4 (11)	1.9 (2)	2.0 (2)
<b>A/A</b>	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

Сопоставляя частоты аллелей и генотипов между основной группой пациентов с РЗ и здоровых, определено носительство G и A аллелей в 96.8% против 99.0%, а также 3.2% против 1.0% соответственно изученным группам

соответственно. Из приведенных результатов хотя и видно наличие отличий в частотах этих показателей, но все же интервал различия между ними весьма неширокий. В частоте основного генотипа G/G (93.6% против 98.0%) мы проследили схожую динамику, однако для гетерозиготного варианта GA (6.4% против 2.0%) интервал различий оказался более заметным.

При РА по сопоставленным частотам аллелей и генотипов определено одинаковая доля для G (99.0% против 99.0%) и A аллелей (1.0% против 1.0%) соответственно, а для основного G/G (98.1% против 98.0%) и гетерозиготного варианта GA (1.9% против 2.0%) различия составили всего лишь 0.1%.

Подтверждением повышения риска РЗ в основной группе были прослеженная тенденция к увеличению числа носителей неблагоприятными аллельным вариантом А в 3.2 раза (3.2% против 11.2%;  $\chi^2=2.5$ ; P=0.2; OR=3.2; 95%CI: 0.76 - 13.5) и генотипом G/A в 3.3 раза (6.4% против 2.0%;  $\chi^2=2.6$ ; P=0.2; OR=3.3; 95%CI: 0.77 - 13.96) за счет наблюдаемой тенденции к снижению защитного влияния диких основных вариантов аллеля G (96.8% против 99.0%;  $\chi^2=2.5$ ; P=0.2; 95%CI: 0.07 - 1.31) и генотипа G/G (93.6% против 98.0%;  $\chi^2=2.6$ ; P=0.2; 95%CI: 0.07 - 1.3) по сравнению со здоровыми (Таблица 4.3.4).

**Таблица 4.3.4**

**Степень различий в частотах полиморфных локусов между основной группой с РЗ и здоровыми по гену интерлейкина IL23 (G/A)**

Аллели и генотипы	Показатель				$\chi^2$	P	OR	95%CI
	1-я основная группа с РЗ		5-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
G	333	96.8	194	99.0	2.5	0.20	0.3	0.07 - 1.31
A	11	3.2	2	1.0	2.5	0.20	3.2	0.76 - 13.5
G/G	161	93.6	96	98.0	2.6	0.20	0.3	0.07 - 1.3
G/A	11	6.4	2	2.0	2.6	0.20	3.3	0.77 - 13.96

В то же время среди пациентов с РА по сравнению со здоровых значимых различий между частотами полиморфных локусов гена интерлейкина IL23 (G/A) за счет их почти одинаковых значений не

обнаружено. Так, для неблагоприятных аллеля А (1.0% против 1.0%;  $\chi^2 < 3.84$ ;  $P = 0.98$ ;  $OR = 1.0$ ; 95%CI: 0.13 – 6.82) и генотипа G/A (98.1% против 98.0%;  $\chi^2 < 3.84$ ;  $P = 0.98$ ;  $OR = 1.1$ ; 95%CI: 0.15 – 7.62) различие составило единицу, что свидетельствует об отсутствии самостоятельной роли изученного генетического маркера в механизмах активации аутоиммунитета при РА (Таблица 4.3.5).

**Таблица 4.3.5**

**Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов с РА и здоровыми по гену интерлейкина IL23 (G/A)**

Аллели и генотипы	Показатель				$\chi^2$	P	OR	95%CI
	группа с РА		контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
G	204	99.0	194	99.0	0.0	0.98	1.1	0.15 - 7.54
A	2	1.0	2	1.0	0.0	0.98	1.0	0.13 - 6.82
G/G	101	98.1	96	98.0	0.0	0.98	1.1	0.15 - 7.62
G/A	2	1.9	2	2.0	0.0	0.98	1.0	0.13 - 6.88

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ) между группами с РА и здоровых в распределении полиморфных локусов гена интерлейкина IL23 (G/A) служит доказательством отсутствия самостоятельной роли неблагоприятных маркеров в механизмах активации аутоиммунитета при РА.

## **§4.2 Оценка эффективности фармакотерапии при РА и их ассоциация генетическим полиморфизмом**

### **Обобщенный анализ результатов базисной и генно-инженерной биологической терапии при РЗ.**

Начало 20 века ознаменовалось существенным прогрессом в лечении аутоиммунных заболеваний, для терапии которого разработаны свыше 10 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител и рекомбинантных белковых молекул, подавляющих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т и В лимфоцитов, участвующих в патогенезе аутоиммунного воспалительного процесса, а также новый точечный (таргетный) ингибитор киназ (ингибитор JAK-киназы). Новая стратегия базируется на ранней диагностике, ранней тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, цель которой – быстрое достижение ремиссии. Концепция окончательно сформулирована EULAR (Европейской антиревматической лигой) в 2010 году. Внедрена в национальные рекомендации по лечению РА во всем мире. Активнейшую роль в этом сыграл НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой РАМН.

После того как, были созданы принципиально новые противовоспалительные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии. Эти препараты ингибируют активность цитокинов или взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. В связи этим, мы провели исследования по эффективности терапии данных лекарственных средств, для предотвращения осложнений и достижения ранней и стойкой ремиссии РЗ.

И так, по плану лечения больные были подразделены на 2 подгруппы: **Подгруппа «А»** из 50 пациентов с РА, которым применяли базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в виде метотрексата (10-25 мг в

неделю 1 раз в\м), а также подгруппа «В» из 53 пациентов с РА, которым применяли генно-инженерный биологический препарат в виде левилимаба (ЛЛМ-162 мг/0.9 мл в неделю 1 раз п\к);

Обследование проводили в динамике: при поступлении, 3, 6 и 12 месяцев. Оценку эффективности оценивали на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

### Оценка эффективности терапии по клиническим признакам РЗ

В результате наших исследований, нами было проведено оценка эффективности, на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований. У пациентов с РА после терапии БПВП и ГИБП были получены следующие клинические результаты (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1

### Клиническая характеристика больных с РА до и после лечения БПВП и ГИБП

Клинические признаки	1 – группа пациенты с РА		$\chi^2$	P
	«А» п/г n=50 (%)	«В» п/г n=53 (%)		
Утренняя скованность	10/20%	11/20,8%	0,01	0,924
	9/18%	2/3,8%	5,46	0,019
120-180 минут, до и после	21/42%	22/41,5%	0,00	0,960
	19/38%	10/18,9%	4,66	0,031
180 и выше минут, до и после	19/38%	20/37,7%	0,00	0,978
	17/34%	9/17,0%	3,95	0,047
Боли в суставах, до и после	50/100%	52/98,1%	0,95	0,329
	45/90%	37/69,8%	6,46	0,011
DAS28 4,8*-5,1, до и после	50/100%	53/100%	-	-
	46/92%	36/67,9%	9,19	0,002
Нефропатия до и после	35/70%	37/69,8%	0,00	0,983
	34/68%	25/47,2%	4,56	0,033
I степень активности, до и после	5/10%	5/9,4%	0,01	0,923
	4/8%	4/7,5%	0,01	0,932
II степень активности, до и после	26/52%	27/51%	0,01	0,915
	23/46%	14/26,4%	4,29	0,038
III степень активности, до и после	19/38%	20/37,7%	0,00	0,978
	16/32%	8/15,1%	4,11	0,043

*Примечание: P – достоверность различий в показателях до и после лечения согласно критерию  $\chi^2$*

Как видно из данных таблиц, всем больным с РА которым применяли БПВП и ГИВП, по клиническим признакам показали относительно положительный результат за 3 месяца от начала терапии. Утренняя скованность относительно уменьшилась по длительность в течении дня, у пациентов, которые принимали БПВП, утренняя скованность уменьшилась на 1,1 раза, а у пациентов с подгруппой «В», утренняя скованность уменьшилась на 1,3 раза ( $p < 0.05$ ).

У наших исследуемых, были улучшения в динамике, поражений суставов, где уменьшилась припухлость суставов, гиперемия, боли воспалительного характера, где и подтверждает показатели DAS28, активность заболевания, у пациентов в подгруппе «А» на 1,2 раза, в подгруппе «В» 1,5 раза было отмечено эффективность терапии ( $p < 0.03$ ). Характерное поражение почек при РА, отмечалось улучшение у пациентов с РА на 1:1,2 раза в подгруппах «А» и «В» соответственно ( $p < 0.05$ ).

По нашим исследованиям, также определяли ограничение функциональной активности по HAQ – индексу (таблицы 4.2.2).

**Таблица 4.2.2**

**Степень HAQ – индекса у пациентов с РА до и после лечения БПВП и ГИВП**

HAQ – индекс	пациенты с РА		$\chi^2$	P
	«А» п/г n=50 (%)	«В» п/г n=53 (%)		
0	10/20%	10/19%	0,02	0,885
	8/16%	2/3,8%	5,46	0,019
1	21/42%	20/37,7%	0,20	0,659
	19/38%	10/18,9%	4,66	0,031
2	12/24%	13/24,5%	0,00	0,950
	11/22%	4/7,5%	4,32	0,038
3	7/14%	8/15%	0,02	0,875
	6/12%	1/1,9%	4,15	0,042

*Примечание: P – достоверность различий в показателях до и после лечения согласно критерию  $\chi^2$*

Еще один из важных показателей при РА для оценки функциональной недостаточности, был индекс HAQ, который оценивался в баллах, значительно

улучшился у пациентов после проведенной терапии. У пациентов с РА наибольшее количество пациентов имели 1 и 2 балла, но после терапии с ГИБП в подгруппе «В» эти показатели уменьшились на 1,2 раза в отличие от подгруппы «А» которые принимали БПВП (на 1,1 раза).

По индексу HAQ, самую тяжелую функциональную недостаточность имели в виде 3 балла, но относительное улучшение в динамике отмечалась в подгруппе «В» (1,3 раза;  $p < 0.001$ ).

Таким образом, у пациентов с РА были относительные улучшения клинических признаков через 3 месяца от начала лечения, но эффективность БПВП показал более низкий результат, в отличие от ГИБП, что позволяет предполагать о более длительном применении БПВП. Все результаты эффективности терапии, были статистически значимы ( $p < 0.03$ ;  $p < 0.05$ ) для того чтобы улучшить клиническое течение и достичь ранней ремиссии РА.

#### **Оценка эффективности терапии по результатам лабораторных исследований пациентов с РА.**

Следующим этапом нашей работы было проведение оценки результатов фармакотерапии на лабораторные показатели, включавших общий анализ крови, состояние биохимических показателей крови, наличие ревматоидного фактора (РФ), специфичных для РА антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также провоспалительные цитокины IL1 $\beta$ , IL6,  $\alpha$ -ФНО.

В наших исследованиях результаты показали, что в группе пациентов с РА было обнаружено железодефицитная анемия тяжелой степени, которая снизилась в подгруппе «А» (на 1,1 раз), так как принимаемый БПВП – метотрексат имеет свойство не благоприятно влиять на гемопоэз, но в подгруппе «В» уровень гемоглобина относительно улучшилась и перешла в более легкую степень, по уровням гемоглобина показатели поднялись до 101,2 (было 100,3) г/л соответственно.

Изучая показатели обмена железа у больных с РЗ были выявлены признаки наличия железодефицита среди обследованных больных, но после

применения БПВП и ГИБП, эти показатели имели различия, что подтверждалось относительным снижением уровня сывороточного железа у пациентов с РА, в подгруппе «А», на 0,5 раз, но в подгруппе «В» этот показатель относительно увеличился на 1,1 раз. Со стороны биохимических показателей крови и общего анализа мочи были улучшения среди показателей СРБ, который почти в 1,5 раза снизилась нормы среди пациентов с РА. В отношении остальных показателей, хотя они и находились в пределах референсных значений, все же обнаружено относительное повышение содержания общего белка при РА в подгруппе «В» на 1,1 раз, что и показывает ассоциацию с изменениями общего анализ мочи. Снижение мочевины, креатинина и остаточного азота также было заметно больше при РА.

Кроме протеинурии также отмечались такие изменения как гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия и снижение СКФ менее 70 мл/мин. После проведенной нами фармакотерапии пациентов с РА, эти показатели относительно улучшились в динамике на 0,5:0,5 раз. Эти данные указывают на то, что действительно, при РА характерны изменения в почках, такие как нефропатии, нефроптоз и т.д., которые могут привести к грозным осложнениям, но при правильной тактике лечения, мы можем предотвратить осложнения в виде почечной недостаточности, амилоидоза почек и т.д.

Среди наших пациентов с РЗ мы также сравнили уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у пациентов с РА до и после лечения в подгруппах «А» и «В» в зависимости от течения и активности (таблица 4.2.3).

**Таблица 4.2.3**

**Показатели АЦЦП у больных с РА до и после лечения БПВП и ГИБП в зависимости от активности заболевания**

Показатели	1 – группа пациенты с РА		Р
	«А» ед/мл n=50	«В» ед/мл n=53	
Уровень АЦЦП	128±0,38	127,3±0,38	>0,1
	117,1±0,21	98,2±0,14	<0,001
При I степени активности, до и после	134±2,32	131±1,27	>0,2

	130±0,25	125±1,24	<0,001
При III степени активности, до и после	146,0±1,4	145,0±1,28	>0,5
	135,1±0,41	128,8±0,54	<0,001

Примечание: Р – достоверность различий в показателях до и после лечения согласно критерию Стьюдента

Как видно из данной таблицы, при ревматологических заболеваниях, уровень АЦЦП повышался при РА. У здорового человека цитруллин не принимает участия в синтезе белка и полностью выводится из организма. Но при РА цитруллин начинает встраиваться в аминокислотную пептидную цепочку белков синовиальной оболочки и хрящевой ткани суставов. «Новый» видоизмененный белок, имеющий в своем составе цитруллин, воспринимается иммунной системой как «чужой» и в организме начинают производиться антитела к цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП). АЦЦП – это специфический маркер ревматоидного артрита, своеобразный предвестник заболевания на ранней стадии, обладающий высокой специфичностью (95%). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду обнаруживаются задолго до первых клинических признаков ревматоидного артрита и остаются в течение всей болезни, но при нашем исследовании после применения БПВП и ГИБП, уровень АЦЦП при ревматоидном артрите стал постепенно снижаться, в зависимости от степени активности заболевания.

Таким образом, оценка результатов лабораторных исследований среди обследованных больных РА после проведенной нами фармакотерапии, позволила выявить эффективность БПВП и ГИБП по уровню ЖДА, уменьшению показателей почечных проб, относительное уменьшение уровня АЦЦП в зависимости от активности РА. На основании различия в степени нарушения этих показателей до лечения позволило их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющие прогноз тяжелого течения РА и провести своевременное лечение для достижения благополучного достижения ремиссии РА.

Течение РА зависит от выраженности воспалительных и аутоиммунных реакций в организме пациента. Суть патологического процесса при РА

составляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. Возникают глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, с нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации. Результатом взаимодействия макрофагов, Т- и -лимфоцитов является выработка антител, которые при соединении с антигеном образуют иммунные комплексы, запускающие каскад иммуновоспалительных реакций. Это приводит к быстрой трансформации физиологической (защитной) острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление, которое является неотъемлемой чертой РА.

Для определения эффективности БПВП и ГИБП, в частности ингибитора ИЛ6 было проведено обследование уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ -17А после лечения РА (таблица 4.2.4).

**Таблица 4.2.4**

**Показатели цитокинового статуса у больных РА до и после лечения БПВП и ГИБП**

Показатели	группа пациентов с РА		P
	«А» ед/мл n=50	«В» ед/мл n=53	
ИЛ -1 $\beta$	13,84 $\pm$ 0,11	13,84 $\pm$ 0,11	
	12,8 $\pm$ 0,4	11,1 $\pm$ 0,4	<0,01
ИЛ -6	17,57 $\pm$ 0,26	17,57 $\pm$ 0,26	
	16,20 $\pm$ 1,11	13,0 $\pm$ 1,05	<0,05
ИЛ -17А	9,30 $\pm$ 0,14	9,30 $\pm$ 0,14	
	7,5 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,2	<0,001
TNF- $\alpha$	10,65 $\pm$ 0,07	10,65 $\pm$ 0,07	
	9,92 $\pm$ 0,77	8,82 $\pm$ 0,8	>0,2

*Примечание: P – достоверность различий в показателях до и после лечения согласно критерию Стьюдента.*

Анализ показал, что с течением РА сопровождаются более высоким уровнем воспалительных и аутоиммунных реакций, что нашло подтверждение в виде значимо более высокого уровня цитокинов, так у пациентов с РА наблюдалось повышение уровня ИЛ -1 $\beta$  на 1,3 раза, ИЛ -6 на 2,5 раза, но в сравнении этих показателей после фармакотерапии, были относительные

улучшения, в частности в подгруппе «В», так как, ингибиторы IL-6 при активном РА, эффективно подавляет иммуновоспалительный процесс и обладает благоприятным профилем безопасности. Анализ показал, что после применения левалимаба отмечались снижение уровня провоспалительных цитокинов на 1,4 раза, в отличие от применения метотрексата, это говорит о том, что у пациентов появляется устойчивость к монотерапии с метотрексатом.

Известно, что IL17A – димерный гликопротеин (15 кДа), состоящий из 155 аминокислот. Его биологическая функция направлена на обеспечение взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом. Он является представителем структурно близких цитокинов (IL17A, IL17F), среди которых IL17F имеет 50% гомологию с IL17A. В кровяном русле IL17A циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей IL17A, или гетеродимера, включающего IL17F. Эта система рецепторов открыта относительно недавно и опосредует сигнализацию посредством особого пути, связанного с активацией Act1 (также известной как CIKS – Connection to IKK and SAPK/JNK), регулирующей продукцию иммунных медиаторов, ассоциирующихся с врожденным иммунитетом: IL1, IL6, TNF- $\alpha$  и IL8.

В наших исследованиях, мы также оценивали состояния внутренних органов у пациентов с РА, методами УЗИ, ЭКГ, ЭхоКГ после фармакотерапии.

У обследованных нами больных ЧСС колебалась в широких пределах: от 45 до 150 уд/мин, в среднем эти значения составили  $83,0 \pm 0,37$ ; минимально - 45 уд./мин., максимально – 150 уд./мин. соответственно. В наших исследованиях у больных с РА отмечалась тенденция к увеличению ЧСС по мере усугубления патологического процесса. Следует сказать, что больные часто жаловались на эпизоды учащения ЧСС в течение суток, особенно при активной физической нагрузке, что влияло на качество жизни пациентов. В большей степени это было характерно для больных с более длительным течением заболевания. Но после проведенного нами лечения, жалобы

пациентов на сердцебиения, одышку, перебои в работе сердца относительно уменьшились.

По нашим исследованиям, у пациентов с выраженными проявлениями РА нарушение ритма сердца в виде синусовой аритмии уменьшилось на 20,7% (было 25,6%) в подгруппе «А», а в подгруппе «В» составило 18,7%, а АВ блокады встречались редко, 5,02% случаев у всех исследуемых до лечения, после лечения блокады были единичные в подгруппе «А» при этом, в подгруппе «В» блокады не встречались.

Среди наших обследованных также были случаи серозитов, жирового гепатоза и нефроптоза. Для оценки состояния внутренних органов и гемодинамики сердца было проведено УЗИ и ЭхоКГ исследование после фармакотерапии.

Таким образом, клинические проявления РЗ зависят от состояния ССС и деформации позвоночника. Это связано с изменениями электрической проводимости и ритма сердца, при ранней диагностике и оказание своевременное лечение сможет служить профилактикой развития ишемической болезни сердца и внезапную смерть.

С развитием генетических технологий выявлены сотни локусов риска аутоиммунных заболеваний. Однако, большая часть предполагаемых причинных вариантов находятся в не кодирующих областях, поэтому при изучении вовлеченности тех или иных генов в патогенез РЗ, необходимы новые подходы для понимания того, как генетические варианты влияют на запуск аутоиммунных процессов и течению заболевания.

Введение в терапевтическую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) принципиально изменило всю систему лечения ревматических заболеваний (РЗ). Оно позволило значительно улучшить его общие результаты, добиться яркого эффекта у ранее резистентных к терапии больных и во многих случаях сделало реальной целью достижение клинической ремиссии.

Далее по нашим исследованиям был проведен анализ воздействия аллелей генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на эффективность терапии у больных с РА. Наличие в фенотипе больного РА мутантного аллеля С IL-1 $\beta$  31Т/С, обеспечивает высокую продукцию IL-1 $\beta$ . До назначения болезни модифицирующей терапии у этих пациентов активность РА по индексу DAS28 была более высокой (p=0,031).

При оценке влияния генов провоспалительных цитокинов в частности, гена интерлейкина IL 1 $\beta$  (31Т/С) на эффективность терапии БПВП и ГИБП установлена наличие выраженной тенденции к повышению частот неблагоприятных аллеля С (25.2% против 18.4%;  $\chi^2=2.8$ ; P=0.1; OR=1.5; 95%CI: 0.93 - 2.42) и генотипа С/С (8.7% против 3.1%;  $\chi^2=2.9$ ; P=0.1; OR=3.0; 95%CI: 0.84 - 10.91) при РА (Таблица 4.2.1).

**Таблица 4.2.1**

**Анализ взаимосвязи генетических полиморфизмов IL 1 $\beta$  (31Т/С) и IL -6 (174С/Г) с эффективностью фармакотерапии у пациентов с РА**

Аллели и генотипы	Клинические показатели	пациенты с РА		P
		«А» n=50	«В» n=53	
IL 1 $\beta$ (31Т/С) С 1.5 ( $\chi^2=2.8$ ; P=0.1) С/С 3.0 ( $\chi^2=2.9$ ; P=0.1) n=35	DAS28	До:4,86 $\pm$ 0,07	До: 4,86 $\pm$ 0,07	<0,001
		После:4,81 $\pm$ 0,2	После:3,97 $\pm$ 0,1	
	ВАШ	До:61,41 $\pm$ 0,47	До: 61,41 $\pm$ 0,47	<0,001
		После:60,28 $\pm$ 0,32	После:52,5 $\pm$ 0,22	
Утренняя скованность (минут)	До:120 $\pm$ 1,7	До: 120 $\pm$ 1,7	>0,5	
		После:90 $\pm$ 2,4	После:60 $\pm$ 0,9	<0,001
IL -6 (174С/Г) G 1.1 ( $\chi^2=0.2$ ; P=0.7) G/G 1.6 ( $\chi^2=0.4$ ; P=0.6) n=22	DAS28	До:4,86 $\pm$ 0,07	До: 4,86 $\pm$ 0,07	<0,001
		После:4,81 $\pm$ 0,2	После:3,57 $\pm$ 0,1	
	ВАШ	До:61,41 $\pm$ 0,47	До: 61,41 $\pm$ 0,47	<0,001
		После:60,28 $\pm$ 1,32	После:46,5 $\pm$ 0,8	
Утренняя скованность (минут)	До:120 $\pm$ 3,2	До: 120 $\pm$ 3,2		
		После:90 $\pm$ 1,4	После:30 $\pm$ 0,5	<0,001

*Примечание: P – достоверность различий в показателях до и после лечения согласно критерию Стьюдента*

При оценке влияния генов IL1 $\beta$  и IL6 на эффективность проводимой терапии БПВП (в подгруппа «А») установлена явная тенденции в отношении роли мутантного генотипа С/С варианта гена IL 1 $\beta$  (31Т/С), и генотипа G/G варианта гена IL6 (174С/G) с относительно низкой эффективностью к терапии метотрексатом. Но при применении ГИБП (подгруппа «В»), установлено статистически значимое повышение частоты неблагоприятного аллеля С при РА в 1.5 раз. Следовательно, указанные маркеры можно рассматривать как генетические предикторы эффективности или не эффективности к терапии БПВП и ГИБП среди пациентов РА.

По приведенным результатам при изучении структурных особенностей в распределении аллельных и генотипических вариантов по генам интерлейкинов IL1 $\beta$ , IL6, IL10, IL17A между группами пациентов с РА заметные отличия наблюдались в основной группе пациентов за счет изменений в группах с СКВ и АС, характеризовавшиеся увеличением случаев носительства неблагоприятными вариантами аллеля А, С и генотипов С/С, G/G.

Сделав анализ по полученным данным, можно сказать, что уже в возрасте необходимо проводить комплексные исследования для ранней диагностики РА. На первичном звене, в кабинетах семейного врача, врачи должны уделять внимание на наличие факторов риска, генетической предрасположенности, вести особый контроль женщин фертильного возраста и беременных, с целью раннего выявления РА, и подготовить к необходимым профилактическим мероприятиям.

По нашей научной работе была разработана программа для оценки эффективности применения ГИБП у пациентов с РА.

ELEKTRON HISOBLASH MASHINALARI UCHUN YARATILGAN  
DASTURNING RASMIY RO'YXATDAN O'TKAZILGANLIGI TO'G'RISIDAGI

## GUVOHNOMA

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI ADLIYA VAZIRLIGI

№ DGU 24107

Ushbu guvohnoma O'zbekiston Respublikasining «Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturlar va ma'lumotlar bazalarining huquqiy himoyasi to'g'risida»gi Qonuniga asosan quyidagi elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturga berildi:

**Ревматоид артрит билан касалланган беморларни Инновацион базис воситалар билан даволаш самардорлигини баҳолаш дастури**

Talabnoma kelib tushgan sana: 09.03.2023 Talabnoma raqami: DGU 2023 1957

Huquq egasi(lari): ИСКАНДАРОВА ФАРИДА ИСМАИЛОВА УЗ; ШОДИКУЛОВА ГУЛАНДОМ  
ЗИКРИЯЕВНА УЗ; БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВА УЗ

Dastur muallifi(lari): ИСКАНДАРОВА ФАРИДА ИСМАИЛОВА УЗ; ШОДИКУЛОВА ГУЛАНДОМ  
ЗИКРИЯЕВНА УЗ; БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВА УЗ

O'zbekiston Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrda  
12.04.2023 y. ro'yxatdan o'tkazilgan.



ELEKTRON HISOBLASH MASHINALARI UCHUN YARATILGAN  
DASTURNING RASMIY RO'YXATDAN O'TKAZILGANLIGI TO'G'RISIDAGI

## GUVOHNOMA

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI ADLIYA VAZIRLIGI HUZURIDAGI  
INTELLEKTUAL MULK AGENTLIGI

№ DGU 15479

Ushbu guvohnoma O'zbekiston Respublikasining «Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturlar va ma'lumotlar bazalarining huquqiy himoyasi to'g'risida»gi Qonuniga asosan quyidagi elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturga berildi:

**Ревматологик касалликларда биологик воситаларнинг самардорлигини аниқлаш бўйича дастурий таъминот”.**

Talabnoma kelib tushgan sana: 13.03.2022 Talabnoma raqami: DGU 2022 1123

Huquq egasi(lari): БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВА УЗ

Dastur muallifi(lari): БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВА УЗ

O'zbekiston Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrda  
10.04.2022 y. ro'yxatdan o'tkazilgan.



Функциональные возможности программы: оформление карты обследуемого больного, сбор, ввод, сохранение данных по факторам встречаемости и распространения среди родственников риска развития РА. Программу можно использовать в таких отраслях как терапия, семейная медицина и в поликлинической практике, для ранней диагностики, прогноза течения и предупреждения осложнений РА.

Таким образом, следует заключить, что изучение клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в зависимости от клинической формы РА показало их значимую роль в реализации тяжести патологических процессов, что выступает в качестве патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышенного риска развития и тяжести течения заболевания.

Кроме того, изученные клинико-лабораторные показатели, а также генетические полиморфизмы генов цитокинов являясь прогностическими маркерами эффективности терапии ГИБП позволяют направленно планировать индивидуальные терапевтические стратегии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, «...ревматологические заболевания встречаются у 1-5% населения, в результате чего существует вероятность 60% развития осложнений, а новый случай заболевания может быть выявлен в 0,02% в течение года...» [GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019]. Ревматологические заболевания являются одной из ведущих причин инвалидности во всем мире. Их происхождение проявляется развитием аутоиммунного процесса в результате нарушений в иммунной системе. Поэтому на основе генетических исследований необходимо совершенствовать особенности ранней диагностики развития профилактики и лечения, уменьшить осложнения и оказать практическую помощь больным на различных основах медицинской помощи ревматологических заболеваний (РЗ), в том числе ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), анкилозирующего спондилоартрита (АС), предотвратить и уменьшить осложнения, оказать практическую помощь больным на различных этапах медицинской помощи и разработать принципы своевременного выбора наиболее оптимального метода лечения — одна из основных задач, решаемых в медицине.

Все ревматические заболевания можно первично классифицировать на воспалительные и не воспалительные. К первой группе относятся ревматоидный артрит, реактивный артрит, подагрический артрит (подагра), заболевания группы спондилоартрита (анкилозирующий спондилит, аксиальный, периферический и псориатический спондилоартриты), а также системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты и аутовоспалительные заболевания (CAPS-, TRAPS-, CANDLE-синдромы и другие. Не воспалительные ревматоидные заболевания: дегенеративные заболевания позвоночника, фибромиалгия, остеоартрит, остеопороз.

Несмотря на знание изученность эпидемиологии РЗ, многие патогенетические механизмы, приводящие к нарушению толерантности иммунной системы и запускающие аутоиммунные процессы в организме все еще остаются малоизвестными [219, с. 2388-2400; 222, с. 466419]. В настоящее время в некоторой степени определены механизмы лишь для небольшого числа аллелей, участвующих в запуске аутоиммунных заболеваний [220, с. 30].

С развитием генетических технологий выявлены сотни локусов риска аутоиммунных заболеваний [115, с. 916]. Однако, большая часть предполагаемых причинных вариантов находятся в не кодирующих областях [116, с. 52-72], поэтому при изучении вовлеченности тех или иных генов в патогенез РЗ, необходимы новые подходы для понимания того, как генетические варианты влияют на запуск аутоиммунных процессов [195, с. 1036-1045].

Таким образом, иммуновоспалительные процессы составляют основу патогенеза широкого спектра ревматических заболеваний (РЗ) у взрослых и детей, включая ревматоидный артрит (РА), серонегативные артриты (СА), а также системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), болезнь Шегрена, системные васкулиты и др. [66, с.5-14]. Не вызывает сомнения, что цитокины являются важнейшими мишенями иммунодиагностики широкого круга заболеваний человека. При применении рекомбинантных цитокинов как лекарственных препаратов они воспроизводят биологические эффекты эндогенных цитокинов, способны влиять на патогенез различных заболеваний, поэтому являются средствами патогенетической терапии иммуно-заместительного типа действия.

По современным представлениям в основе большинства системных РЗ лежит воспалительный процесс, вызванный аутоиммунными нарушениями. Хотя все рассматриваемые препараты в реальной клинической практике обнаруживают сочетание иммунодепрессивных и противовоспалительных свойств, представляется очень важным судить о четком преобладании одного из этих свойств у исследуемого ГИБП.

Исследования такого рода в Узбекистане не проводились, поэтому мы определили не только раннюю диагностику на основании молекулярно-генетических исследований аутоиммунного состояния и воспаления, но и метод эффективной терапии у пациентов, которые склонны к тяжелому течению заболевания. Все вышеперечисленные факторы явились обоснованием для проведения данного исследования – поисковых подходов диагностики, лечения и профилактики возможных осложнений ревматологических заболеваний.

Согласно, плана исследования, было обследовано 168 пациентов с диагнозом ревматоидный артрит (РА), средний возраст которых составило 35-40 лет (41,6%). Согласно данным литературы, для РЗ характерно часто для лиц женского пола (РА-55,3%). Но, были проанализированы некоторые отличительные особенности, которые были связаны с различными сроками перехода репродуктивного возраста, а также зрелостью гормонального фона.

На следующем этапе исследования нами было проведено изучение встречаемости признаков, характеризующих суставной синдром при РЗ на различных этапах течения заболевания. Эти признаки включали: наличие артралгий в области суставов кистей, припухание как минимум 1 сустава кисти, наличие симметричного артрита (определяемого как поражение любых суставов в пределах 1 анатомической зоны), а также припухание как минимум 1 крупного сустава (коленный, голеностопный, локтевой, плечевой). Кроме того, оценивалась частота встречаемости артрита мелких суставов стоп, а также наличие и продолжительность утренней скованности. При постановке диагноза РА симметричный артрит суставов кистей имел место у 90% обследованных больных.

Длительность утренней скованности является симптомом, характеризующим интенсивность воспалительного процесса в синовиальной оболочке. В связи с этим нами было проведено сопоставление продолжительности утренней скованности в группе больных ревматоидным артритом после установления диагноза. Средняя продолжительность утренней

скованности составила у больных с РА - 12,6 и (116,4 мин). Различия между данным показателем у больных РЗ статистически достоверны ( $p < 0,01$ ).

HAQ - первый инструмент, специально созданный для самооценки больным РА основных функциональных нарушений. HAQ равен среднему арифметическому сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. Минимальное значение может быть равно — 0, (минимальное пороговое значение), максимальное -3 баллам [7]. Результаты исследования показали, что, функциональная сохранность отмечалась у 20,8% (35) пациентов с РА (0-баллов).

Таким образом, приведенные данные показывают больший процент поступающих больных с наиболее высокой активностью заболевания, установленной по среднему уровню СОЭ, по шкале DAS28, степени функциональной недостаточности суставов по шкале HAQ. Более того, наибольшие степени активности РЗ зарегистрированы среди пациентов с более тяжелыми внесуставными формами заболевания. Поступление пациентов с более высокой степенью активности РЗ, связано с несвоевременным обращением больных в лечебные учреждения.

Иммунологическое обследование особенно актуально на ранних стадиях болезни, когда серологическое обследование является единственным доступным методом объективизации клинических предположений. В диагностике раннего РА необходимо всегда дополнять выявление РФ выявлением антицитруллиновых антител (АЦА). Среди антицитруллиновых антител наилучшими клинико-лабораторными параметрами обладают антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП/anti-CCP). Рекомендуют использовать определение АЦЦП при проведении дифференциального диагноза ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний (СКВ, псориазического артрита и других сернегативных артропатий, подагры) [25; 118, с.2569-81].

И так, следующим этапом нашей работы было проведение лабораторных исследований, включавших изучение особенностей показателей общего

анализа крови, состояние биохимических показателей крови, наличие ревматоидного фактора (РФ) при РЗ, специфичных для РА антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), специфичный анализ для СКВ антинуклеарные антитела (АНА), а также для оценки иммунного статуса, было проведено исследование провоспалительных цитокинов IL1 $\beta$ , IL6, IL-17A,  $\alpha$ -ФНО. В наших исследованиях результаты показали, что в группе пациентов с РА было обнаружено железодефицитная анемия по уровням снижения гемоглобина до 100,3 г/л (при значениях в контроле 128,3 г/л). Изучая показатели обмена железа у больных с РЗ выявлены признаки наличия железодефицита среди обследованных больных, что подтверждалось снижением уровня сывороточного железа при РА  $5,63 \pm 1,2$  мкмоль/л.

Среди пациентов с РЗ поражением почек протеинурия с изменением мочевого осадка отмечалась у больных с РА 131 (60,1%), если уровень протеинурии отмечали от 0,66 до 3, гр в сутки, но при этом отмечались такие изменения как, протеинурия более 3,0 грамм в сутки, в частности, у больных с РА этот показатель выявляли у 12 (7,14%). Эти данные указывают на то, что действительно, при РЗ характерны нефропатии, такие как гломерулонефрит, амилоидоз почек и т.д.

Среди пациентов с РЗ серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) была выявлена у 167 (44,1%) пациентов, в то время как серонегативность – у 212 (55,9%) пациентов и КГ. АЦЦП – это специфический маркер ревматоидного артрита, своеобразный предвестник заболевания на ранней стадии, обладающий высокой специфичностью (95%). При нашем исследовании выявление АЦЦП при ревматоидном артрите может указывать на более агрессивную, так называемую эрозивную форму заболевания, которая ассоциируется с более быстрым разрушением суставов и развитием характерных суставных деформаций [17].

Рентгенологическое исследование остается золотым стандартом инструментальной диагностики наиболее распространенных

иммуновоспалительных ревматических заболеваний – ревматоидного артрита (РА). Для выявления рентгенологической стадий заболеваний (по классификации Штейнброекера при РА), мы провели рентгенографию кистей, стоп, осевого скелета и костей таза. В наших исследованиях, с I рентгенологической стадией обратилось всего лишь 11,65 % (20) больных, тогда как со II стадией их число было равно 53,0% (89), с III стадией – 35,1% (59). Таким образом, важно провести рентгенологические исследования для выявления ранних деструктивных изменений при РЗ, для предотвращения развития анкилоза и для проведения ранней дифференциальной диагностики с другими РЗ.

Среди наших обследованных по данным УЗИ, у пациентов с РА отмечались не значительные изменения почек, печени, такие как, пиелонефрит у 10 (5,9%) пациентов, кисты в почках у 8 (4,8%), жировой гепатоз I и II степени у 56 и 23 (33,3% и 13,7%), пиелонфрит у 24 (22,2%), и МКБ у 5 (4,6%) соответственно. Таким образом, у обследованных пациентов чаще всего клинические, инструментальные показатели характеризовались изменениями в ССС, легочной системы, почек и печени, что говорит о системном поражении внутренних органов при РЗ. У пациентов выявляются аритмии, блокады, признаки гипоксии, ишемии и другие. В тяжелых случаях они могут определять риск развития почечной недостаточности и внезапную смерть.

Провоспалительные цитокины характеризуются выработкой нескольких интерлейкинов (IL), IL-1, IL-2, IL-12, IL-17, IL-18, IFN $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Ключевыми провоспалительными цитокинами являются IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ . Они имеют решающее значение для координации клеточно-опосредованного иммунного ответа и играют решающую роль в модуляции иммунной системы. Провоспалительные цитокины обычно регулируют рост, активацию и дифференцировку иммунных клеток, а также направление иммунных клеток к очагам инфекции с целью контроля и уничтожения внутриклеточных патогенов, включая вирусы [28; 232, с. 2563–2582]. При РЗ преобладает Т-клеточный (лимфоцитарный) тип иммунного ответа, характеризующийся

гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [87, с.11-18]. В результате проведенных исследований также стало известно, что ведущая роль в патогенезе РЗ принадлежит провоспалительным цитокинам – IL-1 и фактору TNF- $\alpha$ , которые потенцируют каскад воспалительных реакций локально и поддерживают многие системные проявления РЗ [87, с.11-18; 120, с.164-176]. Согласно данным последних лет, полиморфизм генов цитокинов оказывает существенное влияние на предрасположенность к ряду аутоиммунных заболеваний (РА, системная красная волчанка), способы лечения и эффективность терапии, и это во многом может быть связано с наследованием [87, с.11-18; 127, с.733-741].

Проведен корреляционный анализ уровней цитокинов с клиническими и лабораторными проявлениями у больных с РЗ. Определялась положительная корреляция провоспалительных цитокинов с клинико-лабораторными проявлениями активности РА. Следует сказать, что выявленные высоко значимые положительные корреляционные взаимосвязи между сывороточными уровнями IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$  с одной стороны, то есть содержанием ключевых провоспалительных цитокинов, и с другой стороны клиническими и лабораторными показателями во всех группах обследованных пациентов подтверждают предположение о повышении продукции противовоспалительных цитокинов в ответ на активности и тяжелого течения заболевания у больных с РА. Выявленные достоверные различия в содержании IL-6 между группами больных, по-видимому, отражают истощение подобных компенсаторных гомеостатических механизмов, опосредующих регуляторный противовоспалительный потенциал, по мере прогрессирования заболевания. Оказалось, что у больных с РА имелась прямая корреляционная зависимость между уровнем АЦЦП, рентгенологической стадией и уровнями IL-6 в сыворотке крови ( $p=0,001$  соответственно).

Таким образом, приведенный нами клинические исследования и проведенные анализы могут свидетельствовать, что причиной РЗ могут быть

не только факторы риска и их развития, но и выявленные нами повышение цитокинов и обнаружение маркёров ранней диагностики, которые помогут предотвратить осложнения. Следует заключить, что изучение клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в зависимости от клинической формы РЗ показало их значимую роль в реализации тяжести патологических процессов, что выступает в качестве патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышенного риска развития и тяжести течения заболевания.

Установлено что, воспалительные изменения при РЗ, которые были выше перечислены могут является причиной не только тяжелого течения РЗ, но возникновений грозных осложнений, которые могут привести к снижению работоспособности и инвалидизации населения, это в свою очередь может повлиять на экономическое развитие страны.

*Анализ генетических маркеров развития и прогнозирования некоторых ревматологических заболеваний.* Несмотря на знание изученность эпидемиологии РЗ, многие патогенетические механизмы, приводящие к нарушению толерантности иммунной системы и запускающие аутоиммунные процессы в организме все еще остаются малоизвестными [219, с. 2388-2400; 222, с. 466419]. В настоящее время в некоторой степени определены механизмы лишь для небольшого числа аллелей, участвующих в запуске аутоиммунных заболеваний [220, с. 30]. С развитием генетических технологий выявлены сотни локусов риска аутоиммунных заболеваний [96, с. 916]. Однако, большая часть предполагаемых причинных вариантов находятся в не кодирующих областях [116, с. 52-72], поэтому при изучении вовлеченности тех или иных генов в патогенез РЗ, необходимы новые подходы для понимания того, как генетические варианты влияют на запуск аутоиммунных процессов [195, с. 1036-1045].

Результаты особенностей встречаемости генов аутоиммунного состояния IL17A, IL-17F и IL23R и степени их участия в развитии РА, показал, что, оценивая особенности распределения генотипов исследованного

полиморфного гена интерлейкина **IL17A (G197A)** выявлено, что среди здоровых и пациентов с РА фактическое наблюдаемое распределение генотипов G/G, G/A и A/A по данному полиморфному маркеру соответствовало ожидаемому теоретическому распределению, не отклоняясь при РХВ ( $p > 0.05$ ). Установлена ассоциативная связь и между аллелем А и генотипом АА с риском развития АС, которые достоверно значимо увеличивают шанс развития этой патологии в 2.2 ( $\chi^2=6.4$ ;  $P=0.03$ ) и 4.0 раза ( $\chi^2=5.9$ ;  $P=0.03$ ) соответственно. Статистический анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина **IL17F (161His/Arg)** проведенный между группами пациентов с РЗ и здоровых показал отсутствие достоверной ассоциации изученного генетического маркера с риском развития аутоиммунных заболеваний таких как РА ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $P > 0.05$ ). По результатам распределения полиморфных локусов гена интерлейкина **IL23R (C-589T)** проведенный между группами пациентов с РЗ и здоровых обнаружена возможная связь с увеличением риска РЗ, которая подтверждалась наличием тенденции к увеличению частот неблагоприятных аллеля А в 3.2 раза ( $\chi^2=2.5$ ;  $P=0.2$ ) и генотипа G/A в 3.3 раза ( $\chi^2=2.6$ ;  $P=0.2$ ). В частотах полиморфных локусов гена интерлейкина IL23 (G/A) при СКВ прослежена тенденция к увеличению риска заболевания при носительстве неблагоприятными аллельным вариантом А в 4.3 раза ( $\chi^2=3.0$ ;  $P=0.1$ ) и генотипом G/A в 4.5 раза ( $\chi^2=3.0$ ;  $P=0.1$ ) по сравнению со здоровыми.

Таким образом, полученные нами данные перекликаются с литературными, где в ряде зарубежных работ опубликованы важное значение различных генетических факторов (IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) и IL23R (11209026)), участвующих в формировании сложных иммунных нарушений, приводящих к началу РЗ. Эти исследования явились основой для выявления наиболее значимых прогностических молекулярно-генетических маркеров развития, тяжести течения и эффективности проводимой терапии РЗ.

Важно отметить, что мы провели исследования по эффективности терапии лекарственных средств, для предотвращения осложнений и

достижения ранней и стойкой ремиссии РА. И так, по плану лечения больные были подразделены на следующие подгруппы: А и В подгруппы, где «А» составили из 50 пациентов которым применяли БПВП в виде метотрексата (10-25 мг в неделю 1 раз в\м), и подгруппу «В» 53 пациентов принимающие ГИБП в виде левилимаба (ЛЛМ-162 мг/0.9 мл в неделю 1 раз п\к).

В результате наших исследований, нами было проведено оценка эффективности, на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с РА после терапии БПВП и ГИБП. Утренняя скованность у больных с РА, относительно уменьшилась по длительность в течении дня, у пациентов, которые принимали БПВП, утренняя скованность уменьшилась на 1,1 раза, а у пациентов с подгруппой «В», утренняя скованность уменьшилась на 1,3 раза ( $p < 0.05$ ). У наших исследуемых, были улучшения в динамике, симметричных, ассиметричных и аксиальных поражений суставов, где уменьшилась припухлость суставов, гиперемия, боли воспалительного характера, где и подтверждает показатели DAS28, активность заболевания в данной таблице, у пациентов в подгруппе «А» на 1,2 раза, в подгруппе «В» 1,5 раза было отмечено эффективность терапии ( $p < 0.03$ ). Характерное поражение почек при РЗ, которые протекали в виде нефропатии, волчаночного нефрита, а также нефроптоза, отмечалось улучшение у пациентов с РА на 1:1,2 раза, при СКВ на 1,1:1,4 раза в подгруппах «А» и «В» соответственно ( $p < 0.05$ ), а при АС у больных с нефроптозом, за 3 месяца не было заметных улучшений в динамике. У пациентов с РА наибольшее количество пациентов имели 1 и 2 балла, но после терапии с ГИБП в подгруппе «В» эти показатели уменьшились на 1,2 раза в отличие от подгруппы «А» которые принимали БПВП (на 1,1 раза).

Еще один из важных показателей при РЗ для оценки функциональной недостаточности, был индекс НАQ, который оценивался в баллах, значительно улучшился у пациентов после проведенной терапии. По индексу НАQ, самую тяжелую функциональную недостаточность имели пациенты с РА, то есть 3

балла, но относительное улучшение в динамике отмечалась в подгруппе «В» (1,3 раза;  $p < 0.001$ ).

Таким образом, у пациентов с РА были относительные улучшения клинических признаков через 6 месяца от начала лечения, но эффективность БПВП показал более низкий результат, в отличие от ГИБП, что позволяет предполагать о более длительном применении БПВП. Все результаты эффективности терапии, были статистически значимы ( $p < 0.03$ ;  $p < 0.05$ ) для того чтобы улучшить клиническое течение и достичь ранней ремиссии РЗ.

Следующим этапом нашей работы было проведение оценки результатов фармакотерапии на лабораторные показатели, включавших общий анализ крови, состояние биохимических показателей крови, наличие ревматоидного фактора (РФ), специфичных для РА антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), специфичный анализ для СКВ антинуклеарные антитела (АНА). В наших исследованиях результаты показали, что в группе пациентов с РА было обнаружено железодефицитная анемия тяжелой степени, которая снизилась в подгруппе «А» (на 1,1 раз), так как принимаемый БПВП – метотрексат имеет свойство не благоприятно влиять на гемопоэз, но в подгруппе «В» уровень гемоглобина относительно улучшилась и перешла в более легкую степень, по уровням гемоглобина показатели поднялись до 101,2 (было 100,3) г/л соответственно.

Изучая показатели обмена железа у больных с РЗ были выявлены признаки наличия железодефицита среди обследованных больных, но после применения БПВП и ГИБП, эти показатели имели различия, что подтверждалось относительным снижением уровня сывороточного железа у пациентов с РА, в подгруппе «А», на 0,5 раз, но в подгруппе «В» этот показатель относительно увеличился на 1,1 раз. Со стороны биохимических показателей крови и общего анализа мочи были улучшения среди показателей СРБ, который почти в 1,5 раза снизилась нормы среди пациентов с РА. Снижение мочевины, креатинина и остаточного азота также было заметно больше при РА. Кроме протеинурии также отмечались такие изменения как

гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия и снижение СКФ менее 70 мл/мин. После проведенной нами фармакотерапии пациентов с РЗ, эти показатели относительно улучшились в динамике, так, при РА гематурия уменьшилась на 0,5:0,5 раз соответственно. Эти данные указывают на то, что действительно, при РЗ характерны изменения в почках, такие как нефропатии, волчаночный нефрит, нефроптоз и т.д., которые могут привести к грозным осложнениям, но при правильной тактике лечения, мы можем предотвратить осложнения в виде почечной недостаточности, амилоидоза почек и т.д. Среди наших пациентов с РЗ мы также сравнили уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у пациентов с РА до и после лечения в подгруппах «А» и «В» в зависимости от течения и активности РЗ. При нашем исследовании после применения БПВП и ГИБП, уровень АЦЦП при ревматоидном артрите стал постепенно снижаться, в зависимости от степени активности заболевания.

Таким образом, оценка результатов лабораторных исследований среди обследованных больных РЗ после проведенной нами фармакотерапии, позволила выявить эффективность БПВП и ГИБП по уровню ЖДА, уменьшению показателей почечных проб. Также было относительное уменьшение уровня АЦЦП в зависимости от активности РА. На основании различия в степени нарушения этих показателей до лечения позволило их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющие прогноз тяжелого течения РЗ и провести своевременное лечение для достижения благополучного достижения ремиссии РЗ.

Для определения эффективности БПВП и ГИБП, в частности ингибитора ИЛ6 и ИЛ-17А, было проведено обследование уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17А, фактор некроза опухоли альфа (TNFA- $\alpha$ ) и после лечения РА. Анализ показал, что с течением РЗ сопровождаются более высоким уровнем воспалительных и аутоиммунных реакций, что нашло подтверждение в виде значимо более высокого уровня цитокинов, так у пациентов с РА наблюдалось повышение уровня ИЛ -1 $\beta$  на 1,3 раза, ИЛ -6 на 2,5 раза и ФНО- $\alpha$  на 1,5 раза, но в сравнении этих показателей

после фармакотерапии, были относительные улучшения, в частности в подгруппе «В», так как, ингибиторы IL-6 при активном РА, эффективно подавляет иммуновоспалительный процесс и обладает благоприятным профилем безопасности, что соответствует литературным данным [67, с.5-9; 67, с.549; 66, с.5-14]. Анализ показал, что после применения левилимаба отмечались снижение уровня провоспалительных цитокинов на 1,4 раза, в отличие от применения метотрексата, это говорит о том, что у пациентов появляется устойчивость к монотерапии с метотрексатом.

У обследованных нами больных ЧСС колебалась в широких пределах: от 45 до 150 уд/мин, в среднем эти значения составили  $83,0 \pm 0,37$ ; минимально - 45 уд./мин., максимально – 150 уд./мин. соответственно.

Следующей задачей нашего исследования было *оценкой эффективности фармакотерапии при ревматологических заболеваниях и их ассоциация генетическим полиморфизмом*. При оценке влияния генов провоспалительных цитокинов, в частности, гена интерлейкина IL 1 $\beta$  (31T/C) на эффективность терапии БПВП и ГИБП установлена наличие выраженной тенденции к повышению частот неблагоприятных аллеля С и генотипа С/С при РА. При оценке влияния генов IL1 $\beta$  и IL6 на эффективность проводимой терапии БПВП (в подгруппа «А») установлена явная тенденции в отношении роли мутантного генотипа С/С варианта гена IL 1 $\beta$  (31T/C), гетерозиготного генотипа G/A варианта гена IL17A (G197A) с относительно низкой эффективностью к терапии метотрексатом. Но при применении ГИБП (подгруппа «В»), установлено статистически значимое повышение частоты неблагоприятного аллеля С при РА в 1.9 раз. Со стороны минорного генотипа А/А при РА наблюдалась тенденция к его повышению в 2.4 раза, что говорит об высокой эффективностью терапии ГИБП. Следовательно, указанные маркеры можно рассматривать как генетические предикторы эффективности или не эффективности к терапии БПВП и ГИБП среди пациентов РА. У пациентов с наличием гомозиготного генотипа IL 10 С-592А ответ на лечение Гидроксихлорохин сульфатом не отличался столь высокой эффективностью,

как у больных, генетически обусловленных к высокому синтезу IL 10 C-592A (генотип GA) ( $p=0,015$ ) которым применяли ГИБП.

Оценена эффективность терапии ГИБП (левилимабом при РА) больных через 6 месяцев от начала лечения. Выявлены различия в распределении генотипа A/A в 4.0 раза, сопровождавшиеся снижением протективной активности основных вариантов G и G/G в отношении риска развития РА, также было установлено статистически значимое повышение частот неблагоприятных аллеля A в 2.2 раза.

На первичном звене, в кабинетах семейного врача, врачи должны уделять внимание на наличие факторов риска, генетической предрасположенности, вести особый контроль женщин фертильного возраста и беременных, с целью раннего выявления РЗ, и подготовить к необходимым профилактическим мероприятиям.

По нашей научной работе была разработана программа для оценки эффективности применения ГИБП у пациентов с РЗ. Функциональные возможности программы: оформление карты обследуемого больного, сбор, ввод, сохранение данных по факторам встречаемости и распространения среди родственников риска развития РЗ. Программу можно использовать в таких отраслях как терапия, семейная медицина и в поликлинической практике, для ранней диагностики, прогноза течения и предупреждения осложнений РА.

Таким образом, следует заключить, что изучение клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в зависимости от клинической формы РЗ показало их значимую роль в реализации тяжести патологических процессов, что выступает в качестве патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышенного риска развития и тяжести течения заболевания. Кроме того, изученные клинико-лабораторные показатели, а также генетические полиморфизмы генов цитокинов являясь прогностическими маркерами эффективности терапии ГИБП позволяют направленно планировать индивидуальные терапевтические стратегии.

## ВЫВОДЫ

1. Нами было выявлено, что больший процент поступающих больных характеризовались более высокой активностью заболевания по уровню СОЭ, DAS28 и ВАШ ( $P < 0,001$ ), по критериям ASDAS и BASDAI, а также степени функциональной недостаточности суставов по шкале HAQ; так среди больных РЗ высокая активность патологии отмечалась у 37,8% больных с РА, у 28,6%. Более того, большая степень активности РЗ была свойственна для пациентов с более тяжелыми внесуставными формами заболевания.

2. Оценка результатов лабораторных исследований среди обследованных больных РЗ позволила установить наличие АХЗ средней степени, увеличение СРБ, увеличение показателей почечных проб, серопозитивность и серонегативность больных по РФ и АЦЦП ( $P < 0,001$ ). Различия в степени нарушения этих показателей позволяют их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющих прогноз тяжелого течения РЗ.

3. Нами выявлено достоверные положительные корреляционные взаимосвязи между сывороточными уровнями IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$  провоспалительных цитокинов, и клиническими, лабораторными показателями во всех группах обследованных пациентов, что подтверждает повышение продукции провоспалительных цитокинов в ответ на активность и тяжелое течение заболевания у больных с РА. Выявленные достоверные различия в содержании IL-6 в группах больных, по-видимому, отражают истощение компенсаторных гомеостатических механизмов, опосредующих регуляторный провоспалительный потенциал, по мере прогрессирования заболевания.

4. Выявлена значимая ассоциация между риском развития различных РЗ и носительством функционально неблагоприятных генотипических вариантов генов-цитокинов IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL10, IL17A, IL17F и IL23R, у больных с РА.

5. Анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL 1 $\beta$  (31T/C) среди пациентов с РЗ и относительно здоровых лиц показывает, что неблагоприятные аллели С и генотип С/С достоверно значимо повышают риск развития РЗ в 1.7 ( $\chi^2=6.5$ ; P=0.03) и 4.2 ( $\chi^2=5.9$ ; P=0.03) раза соответственно.

6. Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL6 (174C/G) в группах пациентов с РЗ и здоровых лиц доказывает наличие тенденции к увеличению риска АС в 4.2 раза ( $\chi^2=3.8$ ; P=0.1) за счёт мутантного гомозиготного G/G и гетерозиготного C/G генотипов среди пациентов с СКВ в 3.0 раза ( $\chi^2=3.0$ ; P=0.1). Установлено, что среди носителей неблагоприятного аллеля А по полиморфному гену интерлейкина IL10 (С-592А) риск развития РА повышен в 2.3 раза ( $\chi^2=3.9$ ; P=0.05).

7. Анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL17A (G197A) при РЗ, мы получили данные доказывающие их участие в механизмах развития аутоиммунных процессов. В частности, носительство неблагоприятных аллелей А и генотипа А/А статистически достоверно ассоциировалось с риском развития РЗ, повышая вероятность их развертывания в 1.8 ( $\chi^2=8.0$ ; P=0.01) и 2.6 раза ( $\chi^2=4.3$ ; P<0.05), соответственно.

8. По результатам определения распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL23R (С-589Т) между группами пациентов с РЗ и здоровыми лицами обнаружена увеличение риска РЗ, при наличии неблагоприятного аллеля А в 3.2 раза ( $\chi^2=2.5$ ; P=0.2) и генотипа G/A в 3.3 раза ( $\chi^2=2.6$ ; P=0.2).

9. Разработан алгоритм ранней диагностики для выбора эффективного лечения РА за счет комплексной оценки состояния аутоиммунного статуса и цитокиновой системы на основании полученных результатов. Установлена важность роли изучения клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в зависимости от клинической формы РЗ, которые, выступают в качестве

патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышения риска развития и тяжести течения заболевания.

10. Оценена эффективность терапии ГИБП (Левелимабом при РА и Секукинумабом при АС) больных через 6 месяцев от их поступления и начала лечения. Введение в терапевтическую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) принципиально изменило всю систему лечения ревматических заболеваний (РЗ), значительно улучшив общие результаты, позволило получить достоверный положительный эффект у ранее резистентных к терапии больных и достижение клинической ремиссии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с факторами риска РЗ, необходимо определить уровень АЦЦП, АНА, HLAB27, оценку индекса ВАШ, DAS28, HAQ по диагностическим критериям РА для проведения ранней диагностики и соответствующих профилактических и лечебных мероприятий.

2. Комплексная оценка цитокинового статуса будет способствовать адекватной оценке аутовоспаления или аутоиммунного заболевания у больных с РЗ, для правильной тактики лечения.

3. Для получения адекватной, эффективной терапии и достижения стойкой ремиссии РЗ, рекомендовано применение ГИБП в комплексной терапии с БПВП, с целью экономической эффективности до 3%.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. С. Рудой, Т. А. Нехайчик. Анкилозирующий спондилит: эпидемиология, патоморфология, клинические проявления. Обзоры и лекции. Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2014г. С. 131-134
2. Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Маткомиллов Ж.А., Алиахунова М.Ю., Каримов М.М. Эффективность комплексного лечения и реабилитации больных с ревматическими заболеваниями. Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент. – 2024. – С.109-114.
3. Александрова Е. Н., Насонов Е. Л., Гусева И. А., Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л., Олюнин Ю. А., Амирджанова В. Н., Новиков А. А., Панасюк Е. Ю., Авдеева А. С. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / [Е. Н. Александрова и др.]. — 2013.
4. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2015. Современная ревматология. 2015;9(4):25- 36
5. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Москва, 2019. 70 с.
6. Аксенова Н.В., Дёмина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Поражение атлантаксиального сустава при анкилозирующем спондилите по данным рентгенографии шейного отдела позвоночника, магнитно-резонансной и мультиспиральной компьютерной томографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):132-140. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-642.
7. Амирджанова В. Н. Шкалы боли и НАQ в оценке пациента с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2006. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/shkaly-boli-i-haq-v-otsenke-patsienta-s-revmatoidnym-artritom> (дата обращения: 09.08.2024)].

8. Амирджанова В.Н., Погожева Е.Ю., Каратеев Д.Е. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология. 2004;(2):59-64.
9. Анализ крови на АЦЦП [<https://www.mediccity.ru/directions/579>]
10. Анкилозирующий спондилит (Литературный обзор). <http://elibrary.ru/item.asp?id=30714942>
11. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Клюквина Н.Г. и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404–411.
12. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В., Эрдес Ш.Ф. Коморбидные инфекции при аксиальных спондилоартритах. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):414-420. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-414-420.
13. Бурмистрова А.Л., Сташкевич Д.С., Сулова Т.А., Хромова Е.Б., Девальд И.В., Исаканова А.О. Распределение аллелей и генотипов SNP полиморфизма в точках -238, -308 гена TNF- $\alpha$  в выборках здоровых лиц и больных ревматоидным артритом русской этнической группы Челябинской области// Иммунология Урала. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 92-93.
14. Бурмистрова А.Л., Сташкевич Д.С., Сулова Т.А., Хромова Е.Б., Девальд И.В., Исаканова А.О. Полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа в точке -1031 у больных ревматоидным артритом русской и башкирской популяции // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 219.
15. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Александров А.Е., Добровольский А.Э. Опыт применения микофенолата мофетила у больного системной красной волчанкой// ЖУРНАЛ: ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ, Том: 5Номер: 3 Год: 2006 Страницы: 88-92
16. Владислав Щепкин <https://static1-repo.aif.ru/1/5b/1187917/d6ab31985333b723649f3a0a24babe1.jpg>
17. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) <https://anest-rean.ru/international-scale/visual-analog-scale-vas-for-pain/>

18. Г. Г. РАДНАЕВ Клиническая фармакология базисных противовоспалительных препаратов при аутоиммунных заболеваниях, Учебное пособие, Иркутск, 2017, С.5-6; С.6-7; С.10-11; С.15-16; С.16-17; С.21; С.23-24;
19. Г. Дорнер и др. Биосимиляры в ревматологии // Ann Rheum Dis. – 2013. – № 72. – С. 322–328.
20. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):67-74. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74.
21. Герцог О.А., Сенников С.В., Коненкова Л.П., Зонова Е.В., Королев М.А., Сизиков А.Э., Козлов В.А. Полиморфизм генов IL1b(-3953) и TNFa(-308) в патогенезе ревматоидного артрита// Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 52-57.
22. Гуляев Сергей Викторович Врач-ревматолог, терапевт, нефролог Кандидат медицинских наук <https://www.mediccity.ru/directions/>
23. Гусева И.А., Насонов Е.Л. Современные иммуногенетические и иммунологические аспекты ревматоидного артрита // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 6. – С. 7-13
24. Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Румянцева О.А. Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиническая характеристика и влияние на течение заболевания. Современная ревматология. 2015;9(3):48-53. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-3-48-53.
25. Диагностика ревматоидного артрита (<https://mogcp.by/information-section/information/item/685-diagnostika-revmatoidnogo-artrita>)

26. Диагностика системной красной волчанки. Клиническая картина.  
<https://autoimmun.ru/guide/diffuznye-bolezni-soedinitelnoy-tkani/sistemnaya-krasnaya-volchanka/>
27. Диагностические критерии СКВ (EULAR/ACR 2019)  
<https://autoimmun.ru/guide/diffuznye-bolezni-soedinitelnoy-tkani/-diagnosticheskie-kriterii-skv-eular-acr-2019/>
28. Дубинина Т.В. и соавторы. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике// Журнал: Научно-практическая ревматология. Том:55 №4, 2017. С. 344-350
29. Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков «Современные стандарты лабораторной диагностики воспалительных ревматических заболеваний», Москва, 2013г.
30. Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав, Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний//Научно-практическая ревматология (51) №5, 2013г. С.545-552.
31. Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев по поручению группы экспертов АРР. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки (утверждены 05.10.2013) Ассоциация ревматологов России, Москва. Рекомендации по лечению системной красной волчанки. – 2013. – С.4
32. Зияева Ф.К., ДжураеваЕ.Р., ГаниеваН.А. Characteristically trait soft clinic and diagnosis of rheumatoid arthritis in early stages// Вестник Ташкентской медицинской академии, №5, 2024. - С. 92-96
33. Иваницкий Л.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Совершаева Е.П., Борисов Е.Н., Никифорова Н.В., Мухин Н.А. Влияние полиморфизма генов воспалительных цитокинов на активность и особенности клинической картины системной красной волчанки. Клиническая фармакология и терапия. 2013;5:24-29.

34. Ильина А.Е., Иливанова Е.П., Лапшина С.А. Кардиоваскулярная патология при анкилозирующем спондилите. Практическая медицина. 2018;16(7):27-32. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-7-27-32.
35. Интерлейкин-1-beta <https://helix.ru/kb/item/20-003>
36. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты// Научно-практическая ревматология. 2016. № 5. С. 693–704.
37. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современные принципы мониторинга терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2016;10:10-15.
38. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1). <https://doi.org/10.14412/rjtao20180>.
39. Каратеев Д. Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор янус-киназ тофацитинит // Современная ревматология. –2014. – № 12. – С. 1–6.
40. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5-16. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-852.
41. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-125. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-637.
42. Каримов М. Ш., Шукурова Ф. Н., Парпиева Д. А. Особенности лечения артритов, ассоциированных с хроническими вирусными гепатитами:

сравнительный анализ клинической эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов// Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент. №3– 2020. – С.60-65

43. Клиническая лабораторная диагностика  
<http://www.studentlibrary.ru/doc/ISBN9785970421314-0000.html>

44. Клиническая фармакология [Электронный ресурс] / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970431351.html>.

45. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.,2010. 752с.

46. Коненков В. И. Лимфология / Коненков В. И., Бородин Ю. И., Любарский М. С.. — 2012 г. Шифр: В-6473.

47. Коненков В.И., Голованова О.В., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Зонова Е.В., Королев М.А., Леонова Ю.Б., Халайджи Н.А., Лапсина С.А. Распределение аллельных вариантов промоторных участков генов цитокинов и гена фактора роста сосудистого эндотелия среди здоровых людей и пациентов с ревматоидным артритом в популяции европеоидного населения России // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 9. – С. 9-14.

48. Коненков В.И., Королев М.А., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Убшаева Ю.Б. Полиморфизм гена фактора роста сосудистого эндотелия ФРСЭ -2578А/С в комбинации с полиморфизмами генов цитокинов среди пациентов с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 3 (51). – С. 240-245

49. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Чернявский А.М., Караськов А.М. Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 9. – С. 15-21.

50. Королёва Елена Сергеевна, врач-невролог первой квалификационной категории. ТомоГрад, Россия [<https://xn--76-bkclg9bnbtp.xn--p1ai/kak-opisat-golovnyyu-bol.html>], 2024

51. Королёва Елена Сергеевна, врач-невролог первой квалификационной категории. ТомоГрад, Россия [<https://xn--76-bkclg9bnbtp.xn--p1ai/kak-opisat-golovnyyu-bol.html>], 2024

52. Критерии диагностики ревматоидного артрита (<https://autoimmun.ru/guide/artrity-i-artropatii/diagnostika-revmatoidnogo-artrita-kriterii/>)

53. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Мясоутова Л.И. Ранняя диагностика спондилоартритов. Современная ревматология. 2020;14(3):34-39. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-34-39.

54. Левилимаб, фармакокинетика и фармакодинамика. [https://www.asna.ru/cards/ilsira\\_180mgml\\_09ml\\_n2\\_r-r\\_dpodkozhnogo\\_vvedeniya\\_biokad\\_zao.html?utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F](https://www.asna.ru/cards/ilsira_180mgml_09ml_n2_r-r_dpodkozhnogo_vvedeniya_biokad_zao.html?utm_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F).

55. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р., Чудинов А.Л., Дадалова А.М., Участие интерлейкина 6 в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ» Том: 18 Номер: 8 Год: 2022 Страницы: 22-31

56. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции // Научно-практический журнал «Акушерство и гинекология». – 2012. - С.10-15

57. МирахмедоваХ. Т., АбдуллаевУ. С., СолиховМ. У. Main meanings of immunological disorders in psoriatic arthritis//Art of Medicine Volume-2 International Medical Scientific Journal – 2022.С.383-389

58. Мякоткин В.А. Генетические аспекты ревматических болезней. Вест. РАМН, 1998, 12, 39 – 43

59. Мякоткин В.А. Достижения и перспективы в идентификации генов предрасположенности к ревматическим заболеваниям. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В. Бунчука. М., 2001,.20 – 28

60. Н.Г. Гусева, Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова Проблема активности при системной склеродермии СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ №2 2013 ЛЕКЦИЯ, С. 18-24

61. Насонов Е. Л. Лечение ревматоидного артрита: место метотрексата // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 51 (2) (приложение 1).– С. 1–24.

62. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (6). – 609 с.

63. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. М.: Филоматис; 2005. 196 с.

64. Насонов Е.Л. Перспективы лечения ревматических заболеваний в начале 21 века. Терапевтический архив. 2011;(5):5–9.

65. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с.

66. Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибиция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. Современная ревматология №3 2013 С.5–14

67. Насонов ЕЛ. Перспективы лечения ревматических заболеваний в начале 21 века. Терапевтический архив. 2011;(5):5–9. 2. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под редакцией Насонова ЕЛ. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с.

68. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Терапевтический архив. 2001;(8):43–6.

69. Насонов, Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR 2013): место метотрексата/Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова//Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52, №1. – С. 8-26.

70. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с.

71. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков «Современные стандарты лабораторной диагностики воспалительных ревматических заболеваний», Академик РАМН Е.Л., Москва, 2013г. – С.368-376

72. Насонова В.А. Справочник по ревматологии: 2-е изд. - Л., Медицина, 2013, с. 25

73. Олюнин Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;8(2):15-20. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20.

74. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России Федеральные клинические рекомендации по диагностике <http://tfolio.ru/item/bjt2>

75. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева) [интернет]. 2013 [дата обращения: 10.05.2021]. Доступ по ссылке: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>

76. Осипянц Р.А., Каратеев Д.Е. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите. Часть 1. Патоморфологические изменения и стандартизация исследования. Современная ревматология. 2016;10(4):53-59. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-53-59.

77. П.И. Новиков, Т.П. Шевцова, Е.М. Щеголева, С.В. Моисеев Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные

клиническая эффективность и безопасность. Обзор литературы//Клиническая фармакология и терапия №1 2021г., <https://clinpharm-journal.ru/articles/2021-1/ingibitory-yanus-kinaz-farmakologicheskie-svoystva-i-sravnitelnye-klinicheskaya-effektivnost-i-bezopasnost/>

78. Полищук Е.Ю., Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и качество жизни пациентов с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2022. № 16(1). С. 103–107

79. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., Лиля А.М. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, МОНИТОРИНГ, методические рекомендации, 2022г. С.6-24

80. Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Гипермобильный синдром: клинические проявления, дифференциальный диагноз, подходы к терапии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2008; №3. – С.70-75

81. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом / А. А Баранов и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 12 (1). – С. 37–56.

82. Пшепий А.Р. Оценка эффективности терапии препаратом Магнерот при различных диспластических синдромах и фенотипах // Дисплазия соединит.ткани. – 2008. – № 1. – С.19–22.

83. Рачин А.П., Сергеев А.В., Михайкина О.В. Дефицит магния: возможности применения препарата магне В6 // Фарматека.- 2008.- №5.-С. 54–60.

84. Ризамухамедова М.З., Зияева Ф.К. Системная красная волчанка и кардиоваскулярная патология: современные взгляды. // Вестник Ташкентской медицинской академии, №2, 2022. - С. 160-163

85. Рузибакиев Р.С., Wells R.S. The Eurasian heartland: a continental perspective on Y-chromosome diversity// Proc Natl AcadSci USA 98:10244-10249

86. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный

спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5):33-37. DOI: 10.17116/terarkh201789533-37.

87. С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, Т. Ю. Большакова, Ю. В. Фок, Н. М. Орлова, И. П. Артюхов; Гены предрасположенности к ревматоидному артриту С. 11-18

88. С.К. Соловьева, А.В. Торгашина. Лечение волчаночного нефрита // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 24 (248). — С. 1623–1627.]

89. Семенова А.Б., автореферат Клинико – диагностическое значение некоторых цитокинов и аутоантител к коллагенам при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2006. - С. 4-5.

90. Серонегативные спондилоартропатии  
<https://autoimmun.ru/guide/artrity-i-artropatii/seronegativnye-spondiloartropatii/>

91. Смирнова СВ, Смольникова МВ, Барило АА. Концентрация IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α в сыворотке крови больных псориазом и псориазическим артритом. Цитокиныивоспаление. 2015; 14 (1): 9-12.

92. Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значение методик, основанных на счете рентгенологических изменений. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):175-181. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-175-181.

93. Смольникова М.В., Барило А.А., Смирнова С.В. Полиморфизм генов цитокинов (IL17A И IL17F) при псориазе и псориазическом артрите// ЖУРНАЛ: СИБИРСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ, Номер: 5 (113) Год: 2018 Страницы: 48-53

94. Солодухин К. А. Клинико-патогенетические варианты течения ишемической болезни сердца у лиц с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: методология диагностики и особенности лечебной тактики: диссертация д.м.н.: 14.00.06 ГОУВПО "Военно-медицинская академия" - Санкт-Петербург, 2006. – С. 235.

95. Соломин Вяч.Ю., Соломин Вит. Ю., Федотов В.К. Алгоритмизация расчетов подометрического индекса при диагностике продольного плоскостопия // Омский научный вестник №3 (32) 2005. – С. 200-203
96. Сташкевич, Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учеб. пособие [Текст] / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. — Челябинск: Цицеро. 2016г стр. 51-52
97. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2012. - №24. С. 1215
98. Умаров А.Э., СолиеваН.А., Мирахмедова Х.Т.,Обновленные рекомендации по медикаментозному лечению ревматоидного артрита// Вестник Ташкентской медицинской академии, №2, 2022. - С. 167-170
99. Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) <https://klinika-evromed.ru/services/faktor-nekroza-opuholi-fno-alfa>
100. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева). Москва, апрель 2013 г. Ассоциация ревматологов России, Москва, С.12
101. Филоненко С.П., Полякова Ю.В. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. Украинский ревматологический журнал. 2012;47(1):22-32.
102. Хамраева Н.А. Эффективность синхронной интенсивной терапии на течение системной красной волчанки // Журнал кардиореспираторных исследований, №-SI-1.1 2023 Самарканд. С.204-206
103. Шодикулова Г.З., Искандарова Ф.И. Нарушения баланса цитокинов в механизме развития недифференцированного артрита//ВестникТашкентскоймедицинскойакадемии, №5, 2024. - С. 161-165

104. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С., Хасанов О.Г. Состояние периферической системы крови больных ревматоидным артритом в зависимости от полиморфизма гаптоглобина // Журнал кардиореспираторных исследований, №-SI-1.1 2023 Самарканд, С.207-210

105. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(Прил 1):10-14 doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14

106. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-88. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208.

107. Эрдес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474-6 doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476

108. Эрдес Ш.Ф., Бадочкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-660. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.

109. Эрдес Ш.Ф. Российская версия модифицированных нью-йоркских критериев для анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):15-17. DOI:10.14412/1995-4484-2011-1173.

110. A. Polachek, Z.Touma, M.Anderson, L.Eder. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies Arthritis Care Res., 69 (2017), pp. 67-74.

111. A.L. Neiman, D.B.Shin, D.B.Wang et al. /Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // J. Am. Acad. Dermatology. 2006 - P. 55-829-834.

112. Abdurazzakova D.S., Matchanov S.X. Study of the effect of complex therapy with Golimumab in rheumatoid arthritis on articular destruction // Вестник Ташкентской медицинской академии, №5, 2024. - С. 58-61

113. Adamopoulos IE, Suzuki E, Chao CC, Gorman D, Adda S, Maverakis E, Zarbali K, Geissler R, Asio A, Blumenschein WM, Mcclanahan T, De Waal Malefyt R, Gershwin ME, Bowman EP. IL-17A gene transfer induces bone loss and epidermal hyperplasia associated with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74(6):1284-92. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204782
114. Agrawal S, Bhagat SS, Dasgupta B. Improvement in diagnosis and management of musculoskeletal conditions with one-stop clinic-based ultrasonography. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):53-56. DOI: 10.1007/s10165-008-0122-4.
115. Agliardi C. et al. VDR Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Autoimmunity: A Narrative Review // *Biology*. – 2023. – T. 12. – №. 7. – C. 916.
116. Amaya-Urbe L. et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review // *Journal of autoimmunity*. – 2019. – T. 99. – C. 52-72.
117. Alana M. Nevares, MD. MSD MANUAL // Bone, joint, and muscle disorders/autoimmune disorders of connective tissue/systemic lupus erythematosus (SLE) The University of Vermont Medical Center Reviewed/Revised Oct 2022
118. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
119. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-S108.
120. Andreoli L., Gerardi M.C., Fernandes M., et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev*. 2018;18(2):164–176. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.008

121. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4(Suppl 1):e000786. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000786.

122. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.

123. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. DOI: 10.1002/art.40930.

124. Augustin M, Abeysinghe S, Mallya U, Qureshi A, Roskell N, McBride D, Papavassillis C, Gelfand J. Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016; 30(4):645-9. DOI: 10.1111/jdv.13478

125. B. Lockshin, Y. Balagula, J.F. Merola. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis *J. Am. Acad. Dermatol.*, 79 (2018), pp.345-352.

126. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1137-1147. DOI: 10.1093/rheumatology/keq437.

127. Barnes, E. L. Are anti-tumor necrosis factor trough levels predictive of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease?: A systematic review and meta-analysis / E. L. Barnes, J. R. Allegretti // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2016. – № 50 (9). – Pp. 733-741.

128. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its

Divergence in Skin and Joints. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 9;19(2): pii: E530. DOI: 10.3390/ijms1902053

129. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A- producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1853–1860

130. Braun J., Kiltz U., Sarholz M. et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes // *Expert Rev Clin Immunol*. — 2015. — P. 1–12.

131. Bruce B., Fries J.F. The HAQ. *Clin.Exp. Rheum*. 2005; 23 (suppl.39): s14- 18.

132. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*. 2003;30(1):167-178.

133. Buratti S., Szer I.S., Spenser C.H., et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus // *J. Rheum*. — 2001. — V. 28. — P. 2103–2108

134. Cassidi J. T., Petty R. E. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Toronto, W. B. Saunders Company. 2002. 819 p

135. Cesare A, Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th 17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129 (6): 1339–1350.DOI: 10.1038/jid.2009.59

136. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *TherAdv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–119.

137. Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(6):953-62

138. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-814. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203158.

139. Crowson C.S., Rollefstad S., Ik Dahl E., et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA) Ann Rheum Dis. 2018;77(1):48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
140. Darke C, Coates E. One-tube HLA-B27/B2708 typing by flow cytometry using two "Anti-HLA-B27" monoclonal antibody reagents. Cytometry B Clin Cytom. 2010 Jan;78(1):21–30.
141. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2016;18:196. DOI: 10.1186/s13075-016-1093-z.
142. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev. 2018;281(1):8-27.
143. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. Pharmacol Res Perspect 2019;7(6):e00537.
144. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. Lancet. 2019;393(10188):2332-2343. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5.
145. Eskdale J., Kube D. A second polymorphic dinucleotide repeat in the 5' flanking region of the human IL10 gene. Immunogenetics, 1996, 45, 82-83
146. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. Hand Clin. 2011;27(1):1-10. DOI: 10.1016/j.hcl.2010.09.006.
147. Eyre S., Bowes J., Diogo D., Lee A., Barton A., Martin P., Zhernakova A., Stahl E., Viatte S., McAllister K., Amos C.I., Padyukov L., Toes R.E., Huizinga T.W., Wijmenga C., Trynka G., Franke L., Westra H.J., Alfredsson L., Hu X., Sandor C., de Bakker P.I., Davila S., Khor C.C., Heng K.K., Andrews R., Edkins S., Hunt S.E., Langford C., Symmons D. High-density genetic mapping identifies new

susceptibility loci for rheumatoid arthritis // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 12. – P. 1336-1340.

148. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.

149. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019;96:1-13. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.11.001.

150. Felten R, Sagez F, Gavand PE, et al. 10 most important contemporary challenges in the management of SLE. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000303. DOI: 10.1136/lupus-2018-000303.

151. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573-586. DOI: 10.1002/art.30129.

152. Fu Y.F., Liu G.L. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine // *Clin. Nephrol.* — 2001. — V. 55. — P. 318–321

153. G.K. Hansson. Inflammation and atherosclerosis: the end of a controversy *Circulation*, 136 (2017), pp. 1875-1877.

154. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013;39(6):1003-1018.

155. Gelber C.A., Nousari H.C., Wigley F.M. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases // *J. Rheum.* — 2000. — V. 27. — P. 1542–1545.

156. Genest G., Spitzer K.A., Laskin C.A. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1109–1115. DOI: :10.3899/jrheum.171152

157. Giat E., Ehrenfeld M., Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases // *Autoimmunity reviews.* – 2017. – T. 16. – №. 10. – C. 1049-1057

158. Gutierrez-Arcelus M., Rich S. S., Raychaudhuri S. Autoimmune diseases—connecting risk alleles with molecular traits of the immune system // *Nature Reviews Genetics*. – 2016. – T. 17. – №. 3. – С. 160-174.

159. Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol*. 2018;9:888.

160. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11: S 240–252

161. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605–1613

162. I. M. Miller, T.Skaaby, C.Ellervik, G.B.Jemec. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis *Br. J. Dermatol*, 169 (2013), pp. 1180-1187.

163. Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: a European retrospective multicohort analysis / J. Quistrebert, S. Hässler, D. Bachelet // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2018. – № 48 (6). – Pp. 967-975.

164. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(7):902-906. DOI: 10.1093/rheumatology/keh624

165. Is therapeutic drug monitoring for anti-tumor necrosis factor agents in adults with inflammatory bowel disease ready for standard of care? A systematic review and meta-analysis / R. Shah, G. R. Hoffman, M. El-Dallal [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2020. – № 14 (8). – Pp. 1057-1065.

166. J. E. Gehin, G. L. Goll, D. J. Warren [et al.] //Associations between certolizumab pegol serum levels, anti-drug antibodies and treatment response in patients with inflammatory joint diseases: data from the NOR-DMARD study /Arthritis Research and Therapy. – 2019. – № 21 (1). – P. 256.
167. J.A.Husted, A.Thavaneswaran, V.Chandran, D.D.Gladman. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J.Rheumatol.*, 40 (2013), pp. 1349-1356.
168. J.A.Singh, G.Guyatt, A.Ogdie, et al. Special article: 2018 American college of rheumatology/National Psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis *Arthritis Care Res.*, 71 (2019), pp. 2-29.
169. Jovanovic D.V., Martel-Pelletier J., Di Battista J.A., et al.// *Arthritis Rheum.* - 2020. - Vol. 43. - P. 1134-1144.
170. Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol.* 2018;9:888.
171. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 4, 2021.
172. K.M.Fagerli, L.Kearsley – Fleet, L.K.Mercer, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumor-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register *Rheumatol. (Oxford, England)*, 58 (2019), pp. 80-85.
173. Karim M.Y., Alba P., Cuadrado M.J., et al. Is there a role for Mycophenolate mofetil in the treatment of refractory SLE? Abstr. 1367 (ACR 65Bth Annual Scient. Meeting, 2001).
174. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. DOI: 10.1038/nrdp.2016.39.
175. Kinanah Yaseen, MD, Cleveland Clinic MSD MANUAL//Bone, joint, and muscle disorders/autoimmune disorders of connective tissue/Ankylosing spondylitis/ The University of Vermont Medical Center Reviewed/Revised November 2022

176. Kingdon E.J., McLean A.G., Psimenou E., et al. The safety and efficacy of Mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a pilot study // *Lupus*. — 2001. — V. 10. — P. 606–611.

177. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1478-1487. DOI: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M.

178. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3908061.

179. L. Eder, Y.Wu, V.Chandran, R.Cook, D.D.Gladman. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis *Ann. Rheum. Dis.*, 75(2016), pp. 1680-1686.

180. Lazarus M., Hajeer A.H., Turner D., et al. // *J. Rheumatol.* - 2017. - Vol.24. - P.2314-7

181. Lee K.S., Ro Y.J., Ryoo Y.W., Kwon H.S. Regulation of interleukin-4 on collagen gene expression in systemic sclerosis fibroblast culture. *J. Dermatol. Sci.*, 1996, 12(2), 110-117

182. Liao K.P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(2):136–140. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.006

183. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annual Review of Immunology.* 2014; (32):227-55. DOI:10.1146/annurev-immunol-032713-120225

184. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24. DOI: 10.1136/ard.2008.094870.

185. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic

review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;1:e000017. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000017

186. Mathieu S, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):e57. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213317.

187. Mazzone R. et al. The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders //Clinical epigenetics. – 2019. – T. 11. – C. 1-15

188. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):183

189. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial / E. Ducourau, T. Rispens, M. Samain [et al.] // *RMD Open*. – 2020. – № 6. – P. e001047.

190. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open*. 2017; 15;3(1):e000284. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000284

191. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:62. DOI: 10.3389/fmed.2018.00062.

192. Moser K.L, Asundi H.Y.N., Koelsch G. et al. Evidence for racial differences in genetic linkage to multiple loci spanning chromosome 1q in human systemic lupus erythematosus (SLE). *Materials of American College of Rheumatology (ACR), 61-st National Scientific Meeting, Washington, November 8-12, 1997, abstr.1706, 932- 937*

193. Munguia-Realpozo P., Mendoza-Pinto C., Sierra Benito C., et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev*. 2019;18(10):102371. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102371

194. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for

rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808. DOI: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008.

195. Orrù V. et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy // *Nature genetics.* – 2020. – T. 52. – №. 10. – С. 1036-1045.

196. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity.* 2019;50(4):871-891.

197. Paran, D. Is B cell-targeted therapy effective in systemic lupus erythematosus? / D. Paran, Y. Naparstek // *The Israel Medical Association journal.* — 2015. — Vol. 17. — No. 2. — P. 98-103.

198. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(10):565-579. DOI: 10.1038/s41584-020-0480-7.

199. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203824

200. Pontarini, E. Treatment with belimumab restores B cell subsets and their expression of B cell activating factor receptor in patients with primary Sjogren's syndrome / E. Pontarini [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2015. — Vol. 54. — No. 8. — P. 1429-1434.

201. Pope J, Combe B. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Autoimmun Dis.* 2013;3:65–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236%2Fojra.2013.32011>.

202. Prajzlerova K, Grobelna K, Pavelka K, et al. An update on bio- markers in axial spondyloarthritis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):501-9. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.002

203. R. Holland, W. Tillett, E. Korendowych, et al. Validation of the psoriatic arthritis impact of disease ( PsAID ) questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice *Ann. Rheum. Dis.,* 77 (2018), pp. 343-347

204. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:128-33. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.015
205. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1945-1961. DOI: 10.1093/rheumatology/kex260.
206. Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):1009-18. doi: 10.1007/s10067-015-2949-3
207. Roth, D. A. Elevated BLYS levels in patients with systemic lupus erythematosus: associated factors and responses to belimumab / D. A. Roth [et al.] // *Lupus.* — 2016. — Vol. 25. — No. 4. — P. 346-354.
208. Rouhin Sen; Amandeep Goyal; John A. Hurley. Seronegative Spondyloarthropathy. National Library of Medicine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/>). Last Update: July 17, 2023
209. Ryu, S. Associates and predictors of pleurisy or pericarditis in SLE / S. Ryu, W. Fu, M. A Petri // *Lupus science and medicine.* — 2017. — Vol. 4. — No. 1. — P. e000221.
210. Salmon-Ehr V., Serpier H., Nawrocki B. Expression of IL-4 in scleroderma skin specimens and scleroderma fibroblast cultures. Potential role in fibrosis. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132(7), 802-806
211. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.
212. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–184.
213. Seo BY, Won DI. Flow cytometric human leukocyte antigen-B27 typing with stored samples for batch testing. *Ann Lab Med.* 2013 May;33(3):174-83.

214. Shodikulova G. Z. et al. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – C. 4185-4190.
215. Simonetta, F. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab / F. Simonetta [et al.] // Joint, Bone, Spine. — 2017. — Vol. 84. — No. 2. — P. 235-236.
216. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
217. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):3-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
218. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):685-699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
219. Song H. et al. Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease //Jama. – 2018. – T. 319. – №. 23. – C. 2388-2400.
220. Stafford I. S. et al. A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases //NPJ digital medicine. – 2020. – T. 3. – №. 1. – C. 30.
221. Stratton R.J., Wilson H., Black C.M. Pilot study of antiBthymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recentBonset diffuse scleroderma // J. Rheum. — 2001. — V. 40. — P. 84–88
222. Surace A. E. A., Hedrich C. M. The role of epigenetics in autoimmune/inflammatory disease //Frontiers in immunology. – 2019. – T. 10. – C. 466419.
223. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, Poddubnyy D, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical

parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheum.* 2015;67(3):678-85.doi: 10.1002/art.38968

224. Taraborelli M, Cavazzana I, Martinazzi N, et al. Organ damage accrual and distribution in systemic lupus erythematosus patients followed-up for more than 10 years. *Lupus.* 2017;26(11):1197-1204. DOI: 10.1177/0961203317693096.

225. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.

226. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3908061.

227. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, et al. Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(4):571-581. DOI: 10.1002/acr.23317.

228. Tesar, V. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus — an update / V. Tesar, Z. Hruskova // Expert opinion on biological therapy. — 2017. — Vol. 17. — No. 7. — P. 901-908.

229. Touma, Z. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study / Z. Touma [et al.] // Rheumatology international. — 2017. — Vol. 37. — No. 6. — P. 865-873.

230. Tselios K., Gladman D.D., Su J., et al. Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Longterm Prospective Study. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1841–1849. DOI: 10.3899/jrheum.161121

231. Tselios, K. Increase of peripheral T regulatory cells during remission induction with cyclophosphamide in active systemic lupus erythematosus / K. Tselios [et al.] // International journal of rheumatic diseases. — 2014. — Vol. 17. — No. 7. — P. 790-795.

232. Turner MD (2014) Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1843:2563–2582.
233. Uroda K., Shinkai H. Downregulated of decorin expression in dermal fibroblasts by interleukin-4. *Arch. Dermatol. Res.*, 1997, 289, 476-480.
234. Van den Brandt S., Zbinden A., Baeten D., et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):64. DOI: 10.1186/s13075-017-1269-1
235. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S40-S44.
236. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
237. Vital, E. M. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus / E. M. Vital [et al.] // *Arthritis and rheumatism.* — 2015. — Vol. 67. — No. 6. — P. 1586-1591.
238. W. Liu, Y. H. Wu, L. Zhang et al. Efficacy and safety of TNF- $\alpha$  inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis // *Scientific Reports.* – 2016. – № 6. – Pp. 32768.
239. Wallace, D. J. The evolution of drug discovery in systemic lupus erythematosus / D. J. Wallace // *Nature reviews. Rheumatology.* — 2015. — Vol. 11. — No. 10. — P. 616-620.
240. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599-1613. DOI: 10.1002/art.41042.

241. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):954-960. DOI: 10.1136/ard.2007.084459.

242. Wu H. et al. The pathogenic role of dysregulated epigenetic modifications in autoimmune diseases // *Frontiers in immunology.* – 2019. – Т. 10. – С. 2305

243. Xu, B. The ratio of circulating follicular T helper cell to follicular T regulatory cell is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus / B. Xu [et al.] // *Clinical immunology.* — 2017. — Vol. 183. — P. 46-53.

244. Yang L, Li B, Dang E, et al. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):85–92.

245. Yaniv, G. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients / G. Yaniv [et al.] // *Autoimmunity reviews.* — 2015. — Vol. 14. — No. 1. — P. 75-79.

246. Yusof, M. Y. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus / M. Y. Yusof [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2017. — Vol. 76. — No. 11. — P. 1829–1836.

247. Z E Omarbekova, R L Ivanova, I A Guseva, V A Myakotkin  
Полиморфизм гена интерлейкина-10 у больных системной красной волчанкой и здоровых лиц казахской популяции// *Работы конкурса молодых ученых на конгрессе ревматологов России, 2023.* С.30-32;

248. Zeichner JA, Armstrong A. The Role of IL-17 in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2016; 9(6 Suppl 1):3- 6. PMID: PMC5395242

249. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-S58. DOI: 10.1002/acr.20575.

250. Zhu, L. Altered frequencies of memory B cells in new-onset systemic lupus erythematosus patients / L. Zhu [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2018. — Vol. 37. — No. 1. — P. 205-212.

251. Zlotnik A, Yoshie O (2012) The Chemokine Superfamily Revisited. *Immunity*, 36:705-16.

252. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep 25;5(10):e594-e610. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4. PMID: 37795020; PMCID: PMC10546867.

253. He, Y., Ge, C., Moreno-Giró, À. et al. A subset of antibodies targeting citrullinated proteins confers protection from rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 14, 691 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36257-x>

254. Singh JA. Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022 Aug;48(3):679-689. doi: 10.1016/j.rdc.2022.03.005. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35953230.

255. Prasad P, Verma S, Surbhi, Ganguly NK, Chaturvedi V, Mittal SA. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023 Jan;478(1):69-88. doi: 10.1007/s11010-022-04492-3. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35725992.

256. Edwards CJ, Kiely P, Arthanari S, Kiri S, Mount J, Barry J, Mitchell CR, Field P, Conaghan PG. Predicting disease progression and poor outcomes in

patients with moderately active rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2019 Feb 15;3(1):rkz002. doi: 10.1093/rap/rkz002. PMID: 31431990; PMCID: PMC6649936.

257. Greenmyer JR, Stacy JM, Sahnoun AE, Beal JR, Diri E. DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Sep;2(9):507-511. doi: 10.1002/acr2.11171. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32862564; PMCID: PMC7504477.

258. Pertsinidou E, Saevarsdottir S, Manivel VA, et al. In early rheumatoid arthritis, anticitrullinated peptide antibodies associate with low number of affected joints and rheumatoid factor associates with systemic inflammation // *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:277-287.

259. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. [Updated 2023 Aug 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>

260. Fatoye, F., Gebrye, T. & Mbada, C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 42, 2097–2107 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05183-4>

261. Kaleda MI, Salugina SO, Nikishina IP, Arefieva AN. Clinical variants of skin and mucous membrane lesions in systemic lupus erythematosus with juvenile onset. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):100-108. <https://doi.org/10.14412/19967012-2023-2-100-108>

262. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2022 Mar 7;14(3):e22938. doi: 10.7759/cureus.22938. PMID: 35399432; PMCID: PMC8986464.

263. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, Sarmast ST, Kataria S, Mohamed KH, Khalid MZ, Saeeduddin MO, Shiza ST, Ahmad S, Awais A, Singh R. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis,

Management, and Current Challenges. *Cureus*. 2021 Sep 14;13(9):e17969. doi: 10.7759/cureus.17969. PMID: 34667659; PMCID: PMC8516357.

264. Yap, D.Y.H.; Lai, K.N. Pathogenesis of Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus—The Role of Autoantibodies and Lymphocytes Subset Abnormalities. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 7917-7931. <https://doi.org/10.3390/ijms16047917>

265. Zagelbaum Ward NK, Linares-Koloffon C, Posligua A, Gandrabur L, Kim WY, Sperber K, Wasserman A, Ash J. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Incidence, Risk Factors, Diagnostic Criteria, Pathophysiology and Treatment Options. *Cardiol Rev.* 2022 Jan-Feb 01;30(1):38-43. doi: 10.1097/CRD.0000000000000358. PMID: 32991394.

266. Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, Lee S, Na H, Jang YJ, Nam JY, Kim S, Lee C, Hong C, Kim C, Kim M, Choi U, Seo J, Jin H, Yi B, Jeong SJ, Sheok YO, Kim H, Lee S, Lee S, Jeong YS, Park SJ, Kim JH, Kronbichler A. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2022 Nov 13;11(22):6714. doi: 10.3390/jcm11226714. PMID: 36431192; PMCID: PMC9698564.

267. Alharbi S. Gastrointestinal Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Access Rheumatol.* 2022 Oct 17;14:243-253. doi: 10.2147/OARRR.S384256. PMID: 36281321; PMCID: PMC9587305.

268. Dammacco R, Procaccio P, Racanelli V, Vacca A, Dammacco F. Ocular Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: The Experience of Two Tertiary Referral Centers. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1154-1165. doi: 10.1080/09273948.2018.1501495. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30096011.

269. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med.* 2018 May;18(2):135-149. doi: 10.1007/s10238-017-0479-9. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243035.

270. Alamanos Y, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence of spondyloarthritis subtypes: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 May-

Jun;39(3):660-667. doi: 10.55563/clinexprheumatol/yycy0o. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32896268.

271. Ouardi NE, Djossou JH, Taoubane L, Ghassem MA, Toufik H, Majjad A, Sadni S, Hmamouchi I, Abouqal R, Bahiri R, Allali F, Bouchti IE, Ghozlani I, Hassikou H, Harzy T, Ichchou L, Mkinsi O, Niamane R, Maghraoui AE, Achemlal L. Extra-Articular Manifestations in Patients with Ankylosing Spondylitis: Baseline Characteristics from the RBSMR Study. *Mediterr J Rheumatol*. 2022 Sep 30;33(3):316-321. doi: 10.31138/mjr.33.3.316. PMID: 36531422; PMCID: PMC9727470.

272. Agrawal P, Tote S, Sapkale B (January 19, 2024) Diagnosis and Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Cureus* 16(1): e52559. doi:10.7759/cureus.52559

273. Jin P, Panelli MC, Marincola FM, Wang E. Cytokine polymorphism and its possible impact on cancer. *Immunol Res*. 2004;30(2):181-90. doi: 10.1385/IR:30:2:181. PMID: 15477659.

274. Keen LJ. The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transpl Immunol*. 2002 Aug;10(2-3):143-6. doi: 10.1016/s0966-3274(02)00061-8. PMID: 12216945.

275. Puzyryova L.V., Safonov A.D. CYTOKINES GENETIC POLYMORPHISM: THE PAST AND THE FUTURE // *Russian Journal of Infection and Immunity*. - 2016. - Vol. 6. - N. 2. - P. 103-108. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108

276. Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T. et al. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regener* 39, 12 (2019). <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5>

277. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011 Aug;22(4):189-95. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001. Epub 2011 Oct 22. PMID: 22019906; PMCID: PMC3714593.

278. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23-63. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30. PMID: 22428854; PMCID: PMC3410706.
279. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020 Jan 6;217(1):e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418. PMID: 31611251; PMCID: PMC7037253.
280. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, Ralandison S, Gasque P. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023. PMID: 31658782; PMCID: PMC6834162.
281. Padda IS, Goyal A. Leflunomide. [Updated 2023 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557799/>
282. Ben Ali M, Hedfi A, Almalki M, Karachle PK, Boufahja F. Toxicity of hydroxychloroquine, a potential treatment for COVID-19, on free-living marine nematodes. *Mar Pollut Bull.* 2021 Jun;167:112361. doi: 10.1016/j.marpolbul.2021.112361. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33873039; PMCID: PMC8049378.
283. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
284. Ferreira PCL, Thiesen FV, Pereira AG, Zimmer AR, Fröhlich PE. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Transplant.* 2020 Aug;34(8):e13997. doi: 10.1111/ctr.13997. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32484985.
285. Segarra Medrano A, Vila Presas J, Pou Clavé L, Majó Masferrer J, Camps Doménech J. Efficacy and safety of combined cyclosporin A and mycophenolate mofetil therapy in patients with cyclosporin-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia.* 2011;31(3):286-91. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10870. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21468162.

286. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008 Nov;23(11):2013-20. doi: 10.1007/s00467-008-0899-6. Epub 2008 Jul 12. PMID: 18622632; PMCID: PMC7462920.

287. van Gelder T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int.* 2021 Dec;100(6):1185-1189. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.036. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34284043.

288. Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Plaksina TV, Antipova OV, Kretchikova DG, Smakotina SA, Tciupa OA, Puntus EV, Raskina TA, Shilova LN, Kropotina TV, Nesmeyanova OB, Popova TA, Vinogradova IB, Linkova YN, Dokukina EA, Plotnikova AV, Pukhtinskaia PS, Zinkina-Orikhan AV, Ereemeeva AV, Lutckii AA. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):13-23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

289. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, Mazurov VI, Musaev GH, Moiseeva OM, Pasechnik ES, Popov VV, Smolyarchuk EA, Gordeev IG, Gilyarov MY, Fomina DS, Seleznev AI, Linkova YN, Dokukina EA, Ereemeeva AV, Pukhtinskaia PS, Morozova MA, Zinkina-Orikhan AV, Lutckii AA. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021 Dec;70(10-12):1233-1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586459; PMCID: PMC8479713.

290. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018

Jan;9(1):5-21. doi: 10.1177/2040622317738910. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29344327; PMCID: PMC5761942.

291. Eshwar, V., Kamath, A. Assessment of safety profile of secukinumab in real-world scenario using United States food and drug administration adverse event reporting system database. *Sci Rep* 14, 1222 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50013-7>

292. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 83–98. e4.

293. Cinats A, Heck E, Robertson L. Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018 May;23(3):5-9. PMID: 29772037.

294. Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2022 May 6;14(5):1001. doi: 10.3390/pharmaceutics14051001. PMID: 35631587; PMCID: PMC9146299.

## Приложение 1

### Показатели и инструменты оценки активности функционального состояния больных аксиальными спондилоартритами

Показатели	Инструменты
Активность	Индекс BASDAI; индекс ASDAS; общая оценка активности заболевания пациентом (ЧРШ); оценка длительности утренней скованности в позвоночнике за последнюю неделю (ЧРШ); С-реактивный белок и/или СОЭ
Боль	ЧРШ-оценка ночной боли в спине, связанной с АС, за последнюю неделю и оценка боли в спине, связанной с АС, в целом за последнюю неделю
Функция	Индекс BASFI, экскурсия грудной клетки и индекс BASMI
Периферические суставы и энтезиты	Число припухших суставов (оценка 44 суставов) и валидированный индекс энтезита — MASES

**Примечание:** ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI — Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index; MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; АС — анкилозирующий спондилит; ЧРШ — числовая рейтинговая шкала; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

## Приложение 2

### Основные показатели, используемые для подсчета индекса BASFI

Показатели функции осевого скелета	0	1	2
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника (см)	> 10 см	5-10 см	< 5 см
Расстояние от козелка до стены (см)	< 15 см	15-30 см	> 30 см
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шюбера) (см)	> 4 см	2-4 см	< 2 см
Максимальное расстояние между лодыжками (см)	> 100 см	70-100 см	< 70 см
Ротация в шейном отделе позвоночника (°)	> 70°	20-70°	< 20°

## Приложение 3

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА  
ACR/EULAR 2010 г**

№	Целевая популяция (пациенты, подлежащие обследованию):	
1	Имеется синовит суставов кистей рук	
<b>Критерий А. Поражение суставов</b>		<b>БАЛЛЫ</b>
2	1-3 мелких сустава (с и без поражения крупных суставов)	2
3	4-10 мелких суставов (с и без поражения крупных суставов)	3
4	>10 суставов (хотя бы 1 мелкий сустав)	5
<b>Критерий В. Аутоиммунная серология</b>		
5	Низко-положительный РФ или низко-положительные АЦЦП/АСРА	2
6	Высоко-положительный РФ или высоко-положительные АЦЦП/АСРА	3
<b>Критерий С. Остро-фазовые реактанты</b>		
7	Повышенный СРБ и повышенное СОЭ	1
<b>Критерий Д. Длительность симптоматики</b>		
8	≥6 недель	1

**Приложение 4**

**Российская версия модифицированных Нью-Йоркских  
классификационных критериев АС**

**Клинические признаки:**

- *Воспалительная боль в спине*
- *Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях (определяется тестами бокового сгибания в поясничном отделе позвоночника и модифицированным тестом Шобера)*
  - *Ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц;*
  - *Сакроилиит по данным рентгенографии.*

**Приложение 5**

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СКВ (EULAR/ACR 2019)**

<b>КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ</b>		<b>БАЛЛЫ</b>
-----------------------------	--	--------------

<b>Гематологические критерии:</b>	
- Лейкопения (< 4000/мкл)	3
- Тромбоцитопения (< 100 000/мкл)	4
<b>Психоневрологические критерии:</b>	
- Делирий.	2
- Психоз	3
<b>Поражение кожи и слизистых:</b>	
- Безрубцовая алопеция	2
- Язвы полости рта	2
- Кожная форма – симптом «Бабочки»	6
<b>Поражение серозных оболочек:</b>	
- Перикардит	6
<b>Мышечно-скелетные проявления:</b>	
- Поражение суставов	6
<b>Почечные нарушения:</b>	
- Протеинурия (> 0,5 г/24 часа)	4
<b><i>ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ</i></b>	
СКВ-специфичные антитела:	
- повышение титров АНА	6

## Приложение 6

## Приложение 8

