

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ИСКАНДАРОВА ФАРИДА ИСМОИЛОВНА**

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ  
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ  
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
(Монография)**

**Самарканд – 2025**

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

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Председатель научно –  
технического совета**

**Министерства здравоохранения**

\_\_\_\_\_ **Ш.К. Атаджанов**

**« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.**

**ИСКАНДАРОВА ФАРИДА ИСМОИЛОВНА**

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ  
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ  
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
(Монография)**

**Самарканд – 2025**

**Составитель:**

Ф.И.Искандарова ассистент кафедры Внутренних болезней Педиатрического факультета Самаркандского государственного медицинского университета, PhD

**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 диагностики ревматоидного артрита и недифференцированного артрита, в частности решения проблем ранней диагностики на ранних этапах развития заболевания, способствующих профилактике прогрессирования течения заболевания, развития различных 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.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	Error! Bookmark not defined.
§1.1. Современное представление о РА. Понятия о недифференцированном артрите. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
§1.2. Диагностические критерии исследования на этапах развития заболевания.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
§1.3. Патогенетическое значение аутоантител при диагностике заболевания. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
§1.4. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
§1.5. Полиморфизм генов цитокинов при ревматоидном артрите. ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	Error! Bookmark not defined.
§2.1. Общая характеристика обследованных больных	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
§2.2. Клиническо-лабораторные методы исследования.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
§2.3. Характеристика методов определения иммунологических показателей.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
§2.4. Молекулярно-генетические методы исследования. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
§2.5. Статистическая обработка данных. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РЕВМАТОИДНОГО И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО АРТРИТА .....	37
§3.1. Особенности клинического течения заболевания у больных ревматоидным артритом и недифференцированным артритом .....	50

§3.2. Показатели цитокинового статуса у больных ревматоидным артритом и недифференцированным артритом.....	58
--	----

**ГЛАВА IV. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО АРТРИТА .....**

§4.1. Характеристика генетических маркёров ревм недифференцированного артрита.....	
§4.2. Шкала дифференцирования РА и НДА.....	93
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>98</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>112</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>115</b>

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АСР** – Американская коллегия ревматологов
- АГ** – артериальная гипертензия
- АСЛО** – антистрептолизин О
- АЦЦП** - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- АИЗ** – аутоиммунные заболевания
- БПВП** – базисные противовоспалительные препараты
- ВАШ** - визуальная аналоговая шкала
- DAS28** - Disease Activity Score 28
- EURLAR** –Европейский альянс ассоциаций ревматологов
- IL**– интерлейкин
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- ИФА** - иммуноферментный анализ
- Ig** – иммуноглобулин
- ММП** - матриксные металлопротеиназы
- НДА** - недифференцированный артрит
- ОАК** – общий анализ крови
- ООЗБ** - общая оценка здоровья больных
- ПЦР** – полимеразная цепная реакция
- РА** - ревматоидный артрит
- РФ** – ревматический фактор
- RANKL** - лиганды 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
- TLR 2** - toll like receptor
- TNF α** – фактор некроза опухолей альфа
- ФК** – функциональный класс
- ХСН** – хроническая сердечная недостаточность
- ЧБС** - число болезненных суставов
- ЧПС** - число припухших суставов

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день среди актуальных проблем ревматических заболеваний, отличающийся широким распространением и разнообразием генотипических проявлений проблема ревматоидного артрита (РА) занимает ведущее место. По данным Всемирной организации здравоохранения «...ревматоидный артрит встречается у 0,8-2% взрослого населения (среди женщин до 5%), распространенность в сегменте заболеваний суставов доходит до 10%; ежегодное число новых случаев заболевания составляет 0,02%...». Поэтому ранняя диагностика аутоиммунных заболеваний в частности развитие РА у больных с суставным синдромом на основании генетических исследований, введение больных на различных этапах медицинской помощи с целью профилактики и уменьшения осложнений, разработка методов лечения, относятся к числу задач, требующих решения в медицине.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение роли цитокинов в патогенетических механизмах развития РА, ранней и дифференциальной диагностики заболевания, усовершенствование методов лечения и профилактики заболевания. В связи с этим, у больных РА и НДА является актуальным анализ распределения аллелей и генотипов генов цитокинов, таких как IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708), оценка значения иммуногенетических факторов в формировании тяжести течения заболевания, подбор оптимальных методов лечения с учетом генетической предрасположенности, приобретает особое значение для проведение научных исследований, направленных на прогнозирование и диагностики заболевания на ранних этапах его формирования.

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 риска развития РА и его осложнений, распространения различных системных заболеваний неизвестной этиологии, и достигаются определенные результаты. В связи с этим «..повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, создание эффективных моделей диспансеризации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, а также поддержка здорового образа жизни..» внесены такие виды задач. Исходя этих задач для определения распространенности различных ревматологических заболеваний среди населения, выявляемое в результате своевременной диагностики и лечения, выявления предрасполагающих и протективных факторов развития РА и НДА, была проведена оценка показателей иммунологической активности (РФ, АЦЦП, IL-6, TNF- $\alpha$ ), путем анализа частоты встречаемости и вариантов распространения генов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708) позволяет снизить уровень инвалидности и улучшить качество жизни.

## **Глава I. Обзор литературы.**

### **1.1. Современное представление о РА. Понятия о недифференцированном артрите.**

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, которое в первую очередь поражает суставы, вызывая боль, отек, скованность и, со временем, деформацию. В основе заболевания лежит нарушение работы иммунной системы, которая начинает атаковать собственные ткани организма, особенно синовиальную оболочку суставов. РА может поражать также и другие органы, такие как кожа, легкие, сердце и сосуды, и приводить к системным осложнениям.

Ревматоидный артрит (РА) — это болезнь, которая присуща всем регионам мира независимо от климата и географии, и носит также и эпидемический характер с распространенностью заболеваний от 0.52% до 1.28% (по другим данным от 0.28% до 1.15%). По данным международной науки – медицины, данное заболевание поражает от 0,23 % до 0,99 % населения земли [50]. Больше число случаев отмечается в промежутках возраста от 36 до 54 лет, когда у людей начинаются осложнения.

По данным отчетов GBD 2019 - глобального бремени болезней в 2019 году во всем мире 18 миллионов человек страдают РА. Около 70% больных РА составляют женщины, а 55% из общего количества больных РА люди старше 55 лет [54].

По статистике, 57,9% пациентов с ревматоидным артритом (РА) получают точный диагноз уже в первый год болезни. Остальные лечатся от неопределенного вида артрита (НДА), что значит, что они не получают нужного лечения. Спустя год у 33% этих пациентов всё же обнаруживают РА, из-за чего правильное лечение откладывается почти на год. [8, 11].

По данным эпидемиологических исследований, в России к 2019 году было зарегистрировано около 400 тысяч пациентов с РА, в то время как, на базе Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой было продемонстрировано, что истинная распространенность РА

превышает официальные данные в 2,5 раза. Также установлено, что при поздней диагностике РА около 90 % пациентов теряют трудоспособность, треть из них становятся инвалидами [9].

Ревматоидный артрит (РА) отличается сложностью в этиологии, как и многие другие аутоиммунные и воспалительные заболевания. Хотя РА активизируется через аутоиммунные механизмы, конкретные причины его возникновения остаются не до конца изученными; разнообразные факторы могут влиять на его прогрессирование. Не существует единственной генетической мутации или экологического фактора, который бы однозначно приводил к развитию или определял тяжесть РА. Только взаимодействие множества факторов, влияющих на уязвимые аспекты организма, может активировать ключевые патогенные процессы. Учитывая разнообразие фенотипов РА, комбинация внутренних и внешних факторов может значительно отличаться, оказываясь уникальной для каждого индивида в популяции [3].

Развитие ревматоидного артрита (РА) в 28-62% случаев связывают с генетическими факторами. Вероятность возникновения РА у родственников первой степени больных увеличивается примерно в 15 раз по сравнению с общей популяцией. В частности, у 11% таких родственников наблюдается РА. Среди идентичных близнецов процент заболеваемости РА в четыре раза выше, чем у дизиготических близнецов или других биологических братьев и сестер. Тем не менее, даже среди однояйцевых близнецов уровень заболеваемости РА составляет лишь 14-21%, что подчеркивает значимость не только генетических, но и экзогенных факторов в патогенезе заболевания. Среди генетических маркеров наиболее значимым является наличие мутаций HLA, которые обнаруживают у 68% больных РА, в то время как среди здоровой популяции этот показатель составляет около 26%. Открытие ассоциации HLA класса II главного комплекса гистосовместимости стало важным шагом в изучении генетических предрасположенностей, хотя оно и не раскрывает полностью генетический риск развития заболевания. Ген HLA

располагается на коротком плече 6-й хромосомы, составляя примерно 0,1% генома человека. [92].

У лиц, страдающих заболеванием, независимо от их серологического статуса, выявлены увеличенные уровни антител к белкам, ассоциируемым с возбудителями, потенциально связанными с этим заболеванием. Титры этих антител значительно превышают норму по сравнению с здоровыми индивидами [35].

Исследования также показали, что наличие аллергических расстройств, включая атопический дерматит, может способствовать повышению риска развития серонегативной формы РА, особенно у старших возрастных групп [55].

Кроме того, было обнаружено, что серологический статус РА может быть связан с определенными профессиональными воздействиями, такими как контакт с кристаллической пылью [69]. Существует также подтвержденная связь курения и пародонтита с риском развития РА, особенно в случае его серопозитивного субтипа.

Учёные Sparks JA, Chang SC, Deane KD и др. соавт. в своём исследовании, которое проводился в институте SAS, Cary, Северной Каролины продемонстрировали, что возраст больных и курение сигарет были связаны с признаками воспаления суставов в когорте родственников 1-й степени родства больных РА. Они обнаружили, что признаки воспаления в суставах было связано с кумуляцией табака у курильщиков как на исходном этапе, так и через два года наблюдения. Также выявили взаимосвязь между курением и возрастом, когда курение в более молодом возрасте увеличивало риск потери веса более чем в четыре раза. Эти результаты свидетельствуют о том, что курение сигарет играет важную роль в переходе от генетической предрасположенности к объективным признакам воспалительного артрита [107].

Одним из основных факторов риска развития РА является принадлежность к женскому полу. У женщин данное заболевание

наблюдается в 3—3,5 раза чаще, чем у мужчин. Это зависит от гормональных особенностей организма. Гормональный дисбаланс, который является одной из причин РА, может быть вызван родами, абортами и менопаузой [16]. В исследовании были проанализированы данные 223526 женщин. Медиана продолжительности наблюдения за ними составила 12.39 г. За это время РА был диагностирован у 3313 участниц. Факторами, ассоциированными с повышенным риском развития РА, были возраст менархе >14 лет (отношение рисков 1.13; 95% доверительный интервал 1.02-1.26),  $\geq 4$  детей (отношение рисков 1.18; 95% доверительный интервал 1.04-1.34), анамнез гистерэктомии (отношение рисков 1.4; 95% доверительный интервал 1.25-1.56) и овариоэктомии (отношение рисков 1.21; 95% доверительный интервал 1.08-1.35), а также прием заместительной гормональной терапии (отношение рисков 1.46; 95% доверительный интервал 1.35-1.57) [1, 86].

Психоэмоциональные перегрузки относятся к самым частым факторам, провоцирующим проявления РА. В более 50 % случаев начало заболевания наслаивалось на тяжелые психоэмоциональные удары. Все отрицательные эмоции вызывают ответную реакцию организма в виде гормональных сдвигов. Выделение большого количества «стрессовых» гормонов повышает риск аутоиммунного ответа организма. Так, по данным учёных M. Lu, Guo H, Lin M и соавт., включившее в своё исследование 8331 больного РА и 15 456 человек без РА (база данных National Health Insurance Research Database of Taiwan), показало, что заболеваемость РА среди лиц, страдающих депрессией, была выше, чем в популяции. Так, исследования M. Lu, Guo H, Lin M и соавт. включавшие в своё исследование 8331 пациента с РА и 15 456 человек без РА (база данных National Health Insurance Research Database of Taiwan), показало, что заболеваемость РА среди лиц, страдающих депрессией, была относительно высокой чем в популяции [73].

Развитие ревматоидного артрита и ожирение тесно связаны, так как ожирение может увеличить риск возникновения и усугубления этого

заболевания. Избыточный вес вызывает дополнительную нагрузку на суставы, что может способствовать их воспалению и повреждению. Кроме того, жировая ткань активно участвует в воспалительных процессах, так как выделяет цитокины — вещества, усиливающие воспаление. Это может способствовать более быстрому прогрессированию ревматоидного артрита и ухудшению состояния пациентов. Также ожирение может снижать эффективность лечения РА, затрудняя достижение ремиссии. [91].

Заболевание развивается медленно и проходит несколько этапов. Сначала, в доклинической стадии, человек не чувствует симптомов, но болезнь уже начинается внутри организма. Это может быть связано с генами и влиянием окружающей среды. Затем болезнь переходит в стадию, когда начинают появляться первые симптомы. Со временем симптомы становятся всё более заметными, и врачи могут распознать болезнь с помощью анализов и обследований. В итоге, РА полностью проявляется, и симптомы становятся очевидными. Эти процессы могут быть обусловлены взаимодействием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. (рис. 1) [78].

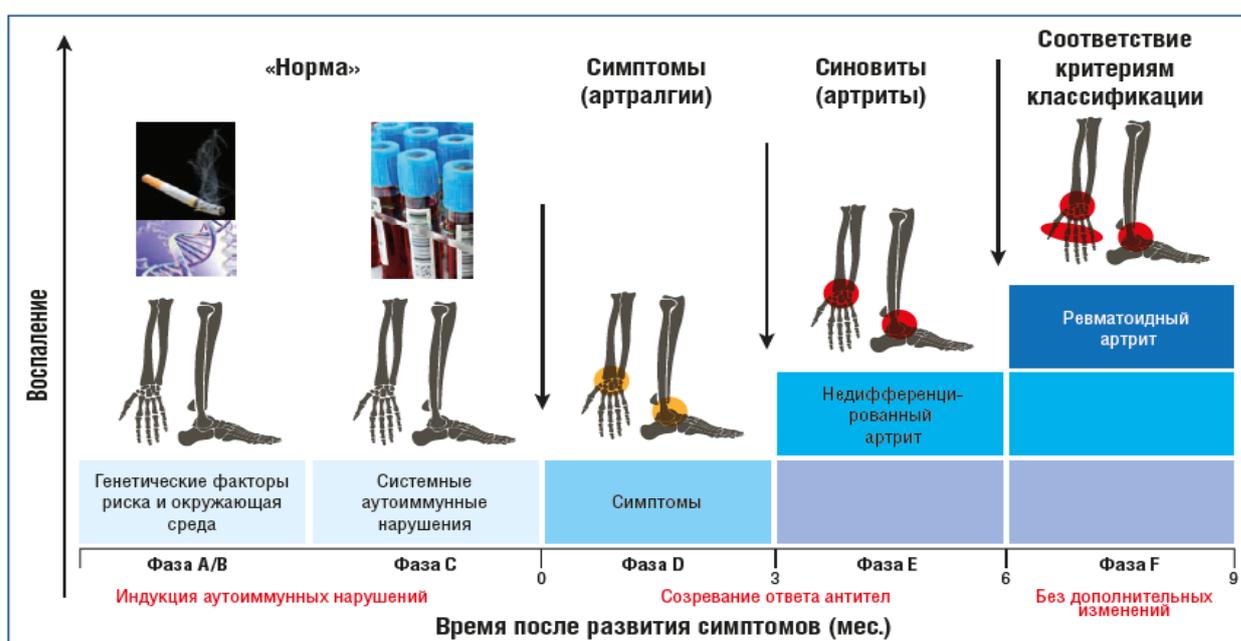


Рис.1. Фазы развития ревматоидного артрита [32].

Также описываются две стадии начального ревматоидного артрита: крайне ранний РА, длительностью менее трёх месяцев, и начальный поздний РА, который длится от шести до двенадцати месяцев.

Успешное лечение ревматоидного артрита напрямую зависит от того, насколько быстро заболевание выявлено и начата интенсивная терапия. Чем раньше диагностируется РА и начинается активное лечение, тем выше вероятность замедлить или остановить его прогрессирование. Этот подход имеет высокую эффективность в предотвращении тяжелых последствий и деформаций суставов.

Быстрое вмешательство помогает контролировать воспаление и минимизировать повреждения, которые болезнь может причинить суставам и другим органам [100]. Лечение должно быть продолжительным и непрерывным, с постоянным контролем за его эффективностью и толерантностью со стороны пациента.

Для успешного лечения ревматоидного артрита нужно обращать внимание на другие болезни, которые могут давать похожие симптомы. Это особенно важно в начале болезни, когда нет явных признаков ревматоидного артрита. Из-за этого врачу может быть сложно поставить точный диагноз и выбрать правильное лечение.

Принятие концепции, которая включает такие случаи, помогает врачам более точно планировать лечение и улучшать прогноз для пациентов. По некоторым данным только 19% больных начинают фармакологическую терапию в течение первых 3 месяцев от начала заболевания. В Австрии и Великобритании задержка диагностики РА составляет 16 недель, в Греции – 38 недель [43].

Пациенты с НДА требуют динамического наблюдения и проведения тщательной дифференциальной диагностики [103]. В практике чаще всего встречаются следующие клинические варианты НДА [30]:

- олигоартрит крупных суставов (коленные, голеностопные, плечевые, тазобедренные)

- асимметричный артрит суставов кистей
- серонегативный по РФ олигоартрит суставов кистей
- нестойкий полиартрит.

## **1.2. Диагностические критерии исследования на этапах развития заболевания.**

В настоящее время существуют критерии диагностики РА, разработанные европейскими и американскими терапевтами.

Ревматоидный артрит диагностируют по следующим признакам: боль и отёк в суставах, обычно симметричные и затрагивающие мелкие суставы кистей и стоп, утренняя скованность, которая длится более 30 минут, и воспаление, которое сохраняется долго. В анализах крови часто обнаруживают повышение уровня воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), РФ, АЦЦП.

Приводятся классификационные критерии РА {Насонов Е.Л. 2011 }

**Табл.1. «Классификационные критерии РА ACR/EULAR (2010)**

<b>Критерии</b>	<b>Баллы</b>
<i><b>А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании, 0—5 баллов)</b></i>	
1 крупный сустав	0
2—10 крупных суставов	1
1 – 3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
4—10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
> 10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
<i><b>В. Тесты на РФ и АЦЦП (0—3 балла, требуется как минимум 1 тест).</b></i>	
Отрицательны	0

Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
Высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
<b><i>С. Острофазовые показатели (0—1 балл, требуется как минимум 1 тест)</i></b>	
Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
<b><i>Д. Длительность синовита (0—1 балл)</i></b>	
< 6 нед	0
≥6 нед – 1 балл.	1»

### ***Примечания и комментарии [12]***

Главная цель составителей критериев - идентификация пациентов, требующих назначения базовых противовоспалительных препаратов. Учитываются такие плохие прогностические маркеры, как ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, которые указывают на потенциально тяжелое течение заболевания [30].

Диагностика ревматоидного артрита (РА) требует использования комплексного подхода, который включает в себя клинические, гистологические, биохимические, анатомические и физиологические данные. Начинается всё с анализа симптомов, таких как утренняя скованность, симметричное поражение суставов и хроническое воспаление. Дифференцировать РА от других заболеваний, например, от недифференцированного артрита или других воспалительных состояний, важно для точной диагностики.

При ревматоидном артрите (РА) при биопсии (анализе ткани) сустава можно увидеть изменения: увеличение клеток, воспаление и образование новых сосудов. В организме также повышаются вещества, вызывающие

воспаление, такие как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины и TNF- $\alpha$ , что помогает подтвердить воспаление.

Главная проблема в суставах — это нарушение в их оболочке, которая начинает вырабатывать слишком много жидкости. Из-за этого специальные ферменты разрушают хрящ, что приводит к повреждению костей и ухудшению состояния суставов.

Биохимические маркеры воспаления, такие как повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), интерлейкины и фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), играют важную роль в подтверждении воспалительного процесса.

Оценка активности болезни через индекс DAS28 стала одним из ключевых методов в ревматологической практике. Одна из сложностей в лечении ревматоидного артрита (РА) заключается в том, что нет единого, точного способа измерить уровень воспаления и проверить, насколько хорошо работает лечение. Со временем были разработаны разные методы оценки, и самый популярный из них — это индекс DAS28. Этот индекс помогает врачам понять, насколько активна болезнь, проверяя состояние 28 суставов [79, 61].

### Шкала DAS28 для оценки активности ревматоидного артрита

Ф.И.О.

пациента \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

1. Насколько сильную боль, связанную с Вашим заболеванием, Вы испытывали за прошедшую неделю? Пожалуйста, укажите ниже, насколько сильна была боль:

Бол и нет	0	0, 5	1	1, 5	2	2, 5	3	3, 5	4	4, 5	5	5, 5	6	6, 5	7	7, 5	8	8, 5	9	9, 5	10	Максимальн о возможная боль
-----------------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	---	---------	----	-----------------------------------

DAS28 рассчитывается на основе 4 исходных показателей, которыми являются: 1) число болезненных суставов (ЧБС) из 28 (проксимальных

межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, плечевых, локтевых, коленных); 2) число припухших суставов (ЧПС) из 28; 3) общая оценка здоровья больным (ООЗБ) в мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ); 4) скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Westergren в мм/ч. Значение каждого из этих показателей в составе DAS28 отражает его истинную клиническую значимость. Существенным недостатком этого индекса является довольно сложная математическая обработка данных [24].

Правая сторона		Суставы	Левая сторона	
Боли	Отек		Боли	Отек
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Плечевой	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Локтевой	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Луче-запястный	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Пястно-фаланговые 1	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Пястно-фаланговые 2	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Пястно-фаланговые 3	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Пястно-фаланговые 4	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Пястно-фаланговые 5	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Межфаланговые 1	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Межфаланговые 2	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Межфаланговые 3	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Межфаланговые 4	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Межфаланговые 5	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Коленные	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
		Общее количество		

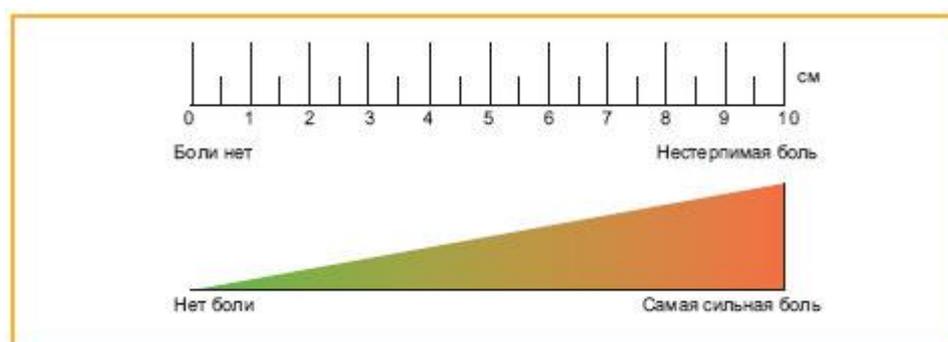
Формула для расчета:

$$\text{DAS-28} = 0,56 * \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 * \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 * \ln\text{СОЭ} + 0,014 * \text{ООЗБ}$$

Интерпретация:

Полученное значение	Активность
менее 2,6 (DAS28<2,6)	Ремиссия
от 2,6 до 3,2 (2,6≤DAS28<3,2)	Низкая активность заболевания
от 3,3 до 5,1 (3,2≤ DAS28≤5,1)	Умеренная активность заболевания
более 5,1 (DAS28>5,1)	Высокая активность заболевания

Боль — это главный симптом ревматоидного артрита (РА), на который чаще всего жалуются пациенты. Она является признаком постоянного воспаления в суставах и важной частью болезни. Однако, несмотря на её значимость, боль напрямую не учитывают при расчёте медицинских показателей для диагностики., используемые для оценки общей активности заболевания. Однако его присутствие имеет значительное влияние на общий результат измерений активности РА с использованием комплексных индексов. Наличие боли в суставах может серьезно воздействовать на общее качество жизни пациента, ограничивая его способность к выполнению как профессиональных, так и повседневных задач [23].



**Рис.2. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ).**

Интенсивность боли часто оценивается по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 10 см или 100 мм [34]. Боль определяется как слабая при

интенсивности 0–40 мм, умеренная – 40–60 мм, сильная – 60–80 мм и очень сильная – 80–100 мм. В то же время интенсивность боли не всегда связана с активностью РА, поскольку состояние центральной нервной системы (ЦНС), психические и эмоциональные факторы играют важную роль в ее происхождении [20].

**Рентренография суставов.** Точное прогнозирование дегенеративных изменений в суставах критически важно, поскольку степень повреждения суставной ткани прямо влияет на необратимость функциональных потерь [29].

Первоначально для диагностики состояния мускулоскелетной системы применялся рентгенографический метод. Несмотря на развитие новых технологий, рентгенографическое исследование продолжает оставаться эталоном в инструментальной диагностике РА, обеспечивая надежные данные о степени разрушения суставов [13].

В настоящее время часто применяется рентгенологическая классификация ревматоидного артрита (РА), основанная на модифицированной системе Штейнброекера, которая включает анализ рентгеновских снимков кистей рук и дистальных отделов стоп в прямой проекции. Система разделяет РА на четыре стадии, каждая из которых характеризуется определёнными структурными нарушениями: от периартикулярного остеопороза и сужения суставной щели до локализованных костных поражений (эрозий или узур) в пределах анатомических границ сустава, заканчивая полным разрушением суставного хряща с переходом в костный анкилоз [13, 26].

Раньше рентген использовали для диагностики ревматоидного артрита (РА), чтобы увидеть изменения в суставах. Однако со временем поняли, что эти изменения появляются уже на поздних стадиях болезни. Поэтому рентген больше не считают хорошим методом для выявления РА на ранних этапах и не используют в современных критериях диагностики. [32].

Несмотря на ограничения, базовая рентгенография кистей и стоп остаётся неотъемлемой частью начального обследования при подозрении на ревматоидный артрит. В некоторых случаях на раннем этапе заболевания рентген может выявить изменения, подтверждающие диагноз.

Рентгенологические данные могут быть критичны для поздней стадии диагностики, когда стандартные критерии ACR/EULAR 2010 могут оказаться неэффективными [32].

Кроме того, обнаружение эрозий на ранних этапах РА указывает на неблагоприятный прогноз и необходимость назначения интенсивной терапии [94].

### **1.3. Диагностическая значимость аутоантител.**

Лабораторные анализы помогают выявить ревматоидный артрит, так как они показывают, что происходит с иммунной системой при этой болезни. Эти анализы важны и для того, чтобы понять, насколько эффективно лечение. Врачи используют эти данные, чтобы подбирать лучшее лечение для каждого пациента в зависимости от того, как у него протекает болезнь [4].

Среди биомаркеров, ассоциирующихся с РА, аутоантитела (IgM класса РФ, АЦЦП) и острофазовые показатели (СОЭ, СРБ) имеют наибольшее клиническое значение, что особенно важно для оценки прогноза данного заболевания [32].

В настоящее время основными серологическими маркерами РА являются IgM РФ и АЦЦП [18].

РФ широко использовался в диагностике РА с момента его открытия в 1940 году в качестве антитела, направленного против сывороточного гамма-глобулина, который способствовал агглютинации эритроцитов овцы, sensibilizированных субагглютинирующими дозами кроличьих антител [62]. РФ представляет собой аутоантитело, реагирующее против Fc-части

антител IgG, продуцируемое локально В-клетками, присутствующими в лимфоидных фолликулах [80].

IgM РФ является самым ранним обнаруженным антителом, связанным с РА, и может присутствовать за много лет до начала клинического заболевания; таким образом, его присутствие указывают на повышенный риск развития заболевания [85]. Текущие исследования показали, что в дополнение к IgM РФ, в сыворотке пациентов с РА с помощью ELISA можно обнаружить несколько подтипов РФ, такие как IgG, IgA, IgE и IgD, которые могут предшествовать началу заболевания на несколько лет [62].

По данным Nielsen SF, Wojesen SE и соавт. было проведено проспективное когортное исследование, которое проводилось с 1981–83 годах, по 10 августа 2010 года. В исследовании участвовали 9712 датчан из общей популяции в возрасте от 20 до 100 лет без РА. В конечном итоге было выявлено, что лица в общей популяции без РА, но с повышенным уровнем РФ в плазме крови имеют до 26 раз больший долгосрочный риск развития РА и до 32% 10-летний абсолютный риск развития РА [85].

Ревматоидный фактор (РФ) типа IgM часто используется для диагностики ревматоидного артрита, но он не всегда точно указывает на эту болезнь.

Это потому, что РФ может появляться и при других заболеваниях, таких как коллагенозы (разные болезни соединительной ткани), хронические инфекции, а также при инфекциях вирусами Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом и даже при подостром бактериальном эндокардите (инфекции сердца). Поэтому его наличие не всегда значит, что у человека именно ревматоидный артрит [5]. Уровень IgM РФ также может повышаться с возрастом у здоровых лиц, достигая 6% среди молодых и до 26% среди пожилых [53].

Антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) являются важным маркером ревматоидного артрита (РА), образующимися при изменении структуры белков под действием ферментов. Эти антитела

появляются в ответ на превращение аргинина в цитруллин, что делает белки «мишенями» для иммунной системы, запускающей воспалительный процесс. АЦЦП обнаруживаются на ранних стадиях РА, что позволяет диагностировать заболевание до появления явных симптомов. Они играют ключевую роль в запуске аутоиммунного ответа, который приводит к хроническому воспалению в суставах.

На уровне тканей это воспаление проявляется в виде гиперплазии синовиоцитов, инфильтрации воспалительными клетками и разрушения хрящевой и костной ткани. Биохимически АЦЦП связаны с активизацией иммунных клеток и провоспалительных молекул, что ускоряет прогрессирование болезни.

Эти антитела также связаны с более тяжелым течением РА и быстрым развитием эрозий в суставах. Высокая специфичность теста на АЦЦП делает его важным инструментом не только для диагностики, но и для прогноза болезни. Пациенты с положительными АЦЦП чаще нуждаются в более ранней и агрессивной терапии. Этот маркер помогает врачам определить риски для пациента и выбрать оптимальную стратегию лечения.

Для определения наличия антител к цитруллинированным пептидам используются специализированные серологические тесты, такие как иммуноферментный анализ (ELISA) второго поколения, который оценивает антитела к синтетическим циклическим цитруллинированным пептидам [6].

Ревматоидный фактор (РФ) представляет собой антитело класса IgM, которое направлено против Fc-фрагментов антител IgG, образуя иммунные комплексы.

В норме иммунная система распознает и устраняет патогены, но при ревматоидном артрите, из-за нарушения иммунной регуляции, РФ начинает атаковать собственные белки организма, что приводит к хроническому воспалению.

Физиологически наличие РФ в крови указывает на системный иммунный ответ, который сопровождается высвобождением

провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), и фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ). Эти цитокины усиливают воспаление, вызывают пролиферацию синовиоцитов и приводят к деградаци хрящевой и костной ткани через активацию остеокластов — клеток, ответственных за разрушение костей.

В суставах людей с ревматоидным артритом и высоким уровнем ревматоидного фактора происходят серьёзные изменения. Внутренняя оболочка сустава сильно разрастается, в неё проникают много иммунных клеток (лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток). Также образуется особая ткань (паннус), которая начинает разрушать хрящ и кость, что ухудшает состояние суставов. Эти процессы значительно усиливаются за счет РФ, который, создавая иммунные комплексы, усиливает воспаление и повреждение суставов.

Ревматоидный фактор (РФ) может появляться не только при ревматоидном артрите, но и при других болезнях, таких как волчанка или хронические инфекции. Однако, если у человека подозревают ревматоидный артрит и у него есть этот фактор, это говорит о том, что болезнь может протекать тяжелее и быстрее разрушать суставы. Высокие уровни РФ ассоциируются с увеличенным риском эрозий, деформаций суставов и внесуставных проявлений, таких как ревматоидные узелки и поражение сосудов.

Таким образом, ревматоидный фактор является важным биомаркером, который помогает не только в диагностике РА, но и в оценке прогноза заболевания.

Для измерения ревматоидного фактора используют специальные тесты, которые показывают, сколько этого вещества есть в крови. Результаты этих тестов выражаются в единицах на миллилитр (МЕ/мл), что помогает врачам понять, насколько сильно выражено воспаление. Эти методы контрастируют с методами определения АЦЦП, которые пока не стандартизированы на

международном уровне, в результате чего единицы измерения могут варьироваться [6, 32].

В исследовании, проведенном Sokolove J, Johnson DS и другими, было показано, что у пациентов с положительными результатами на ревматоидный фактор (РФ+) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП+) наблюдались более высокие уровни активности заболевания. Это также сопровождалось увеличением маркеров системного воспаления, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе в организме.

В данном исследовании демонстрируется механизм, с помощью которого взаимодействие IgM РФ/АЦЦП может напрямую способствовать патогенезу заболевания РА. Эти результаты предоставляют не только полезную информацию для прогнозирования тяжести РА, но и, выявляя механистическое взаимодействие между АЦЦП и IgM РФ, способствуют нашему пониманию роли аутоантител, связанных с РА, в опосредовании патогенеза РА [95].

Таким образом, определение РФ и АЦЦП являются двумя наиболее важными аутоантителами в диагностике, облегчающими лечение и прогноз РА. РФ и АЦЦП имеют схожие диагностические значения. Однако из-за более высокой чувствительности и специфичности АЦЦП имеет большую диагностическую ценность, чем РФ.

#### **1.4. Роль цитокинов в патогенезе РА.**

На ранней стадии заболевания, когда у человека еще нет видимых симптомов, в его крови уже могут быть повышены уровни различных веществ, которые вызывают воспаление. Это включает в себя провоспалительные цитокины, медиаторы воспаления и аутоантитела. В этот период можно обнаружить высокую концентрацию цитокинов и хемокинов, которые играют ключевую роль в развитии ревматоидного артрита.

Среди них есть как вещества, усиливающие воспаление, так и те, которые пытаются его уменьшить, а также специфические белки.

стимулирующие выработку интерферона и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [19].

Одним из ключевых цитокинов считается фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  (ранее известный как кахектин) был отмечен как феномен в момент его открытия и до сих пор сохраняет свои позиции в качестве одной из наиболее интенсивно исследуемых молекул в области биомедицины. Значительное повышение уровня экспрессии TNF- $\alpha$  в очаге воспаления, а в ряде случаев и во всем организме, приводит к развитию различных аутоиммунных заболеваний в частности и РА [7].

С биохимической точки зрения, IL-6 включает в работу сигнальные пути, которые усиливают воспаление. Эти пути заставляют организм вырабатывать больше воспалительных веществ, например, С-реактивный белок (СРБ), что ещё больше поддерживает воспаление в организме. IL-6 также влияет на гематопоз, способствуя развитию анемии хронических заболеваний за счет подавления продукции эритропоэтина.

Физиологически, IL-6 поддерживает воспаление в суставах, активируя макрофаги и нейтрофилы, что усиливает их миграцию в воспалённую ткань. Гистологически это проявляется инфильтрацией синовиальной оболочки этими клетками и гиперплазией синовиоцитов, что приводит к разрушению суставов. Кроме того, IL-6 активирует остеокласты — клетки, разрушающие костную ткань, что ведёт к эрозии суставных поверхностей. IL-1 $\beta$  — это мощный провоспалительный цитокин, который биохимически активирует путь NF- $\kappa$ B, усиливающий продукцию провоспалительных ферментов, таких как металлопротеиназы (MMPs) [59].

Эти ферменты разрушают хрящевую ткань, способствуя прогрессированию эрозивных процессов. IL-1 $\beta$  также увеличивает экспрессию адгезионных молекул на эндотелии сосудов, что способствует проникновению воспалительных клеток в сустав. Физиологически это приводит к усилению воспалительного ответа, болевому синдрому и отеку. Гистологически наблюдается разрушение хрящевой и костной ткани под

влиянием повышенной активности остеокластов, что обуславливает развитие эрозий и деформаций суставов [82].

В отличие от IL-6 и IL-1 $\beta$ , IL-4 и IL-10 обладают противовоспалительным действием. Биохимически IL-4 ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6), а также блокирует активацию макрофагов и Т-клеток. IL-10 биохимически воздействует на те же процессы, угнетая продукцию провоспалительных молекул через пути STAT3 и подавление NF- $\kappa$ B.

Физиологически эти интерлейкины уменьшают воспаление в синовиальной ткани и защищают от чрезмерной активации иммунных клеток. Гистологически это может проявляться уменьшением инфильтрации тканей воспалительными клетками и снижением степени гиперплазии синовиальной оболочки.

TNF- $\alpha$  является одним из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе РА [58]. Биохимически он активирует различные сигнальные пути, такие как MAPK и NF- $\kappa$ B, что приводит к усиленной выработке провоспалительных цитокинов, увеличению экспрессии адгезионных молекул и активации остеокластов. TNF- $\alpha$  также стимулирует продукцию металлопротеиназ, способствующих разрушению хрящевой ткани и суставных структур. Физиологически TNF- $\alpha$  увеличивает проницаемость сосудов, что вызывает отек тканей, а также активирует макрофаги и нейтрофилы, усиливая воспаление. Гистологически в тканях наблюдается массивная инфильтрация воспалительных клеток, разрушение хряща и образование паннуса — ткани, которая постепенно замещает хрящевую поверхность сустава и вызывает его деформацию.

Таким образом, эти провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10) играют противоположные роли в развитии РА [67]. Баланс между ними определяет степень воспаления, разрушения тканей и клинические проявления заболевания. Когда провоспалительные факторы преобладают, это приводит к

неконтролируемому воспалению, разрушению хряща и костей, что характерно для активной формы ревматоидного артрита [68].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является ключевым провоспалительным цитокином, играющим важную роль в индукции системного воспаления.

В контексте ревматоидного артрита (РА) его системные эффекты способствуют инициации острофазового ответа, который включает в себя производство белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ). Этот цитокин также стимулирует пролиферацию гепатоцитов и увеличивает продукцию гепсидина, что критически важно для понимания механизмов развития анемии при РА. [60].

### **1.5. Полиморфизм генов цитокинов при ревматоидном артрите.**

Недавние данные показывают, что геномная информация может обеспечить лучшее понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний и обеспечить генетическую восприимчивость путем идентификации генов и конкретных путей, которые вызывают аутоиммунные заболевания. Например, наиболее сильными и ранними генетическими факторами риска, присущими аутоиммунным заболеваниям, выявленными на сегодняшний день, являются гены HLA.

Основываясь на этой предпосылке, Toll-подобные рецепторы (TLR), небольшое семейство белков, которые являются одними из самых ранних детерминантов иммунной активации, оказались в центре внимания биомедицинских исследований.

TLR участвуют во врожденном ответе и сигнализируют об активации адаптивного иммунитета. Следовательно, эти функции TLR могут быть важны при аутоиммунных заболеваниях, таких как РА и СКВ. С помощью метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ПЦР учёные исследовали возможную связь полиморфизмов генов TLR2 (Arg677Trp и Arg753Gln) и TLR4 (Asp299Gly и Thr399Ile) с восприимчивостью или тяжестью РА и СКВ [72].

При исследовании SNP в гене *TLR4* были связаны с восприимчивостью, тяжестью, прогрессированием и прогнозом заболевания [57, 104]. Повышенная синовиальная экспрессия *TLR4* [46] вместе с нарушенной регуляцией сети микро РНК, которая может влиять на активность *TLR4* [90], была описана у пациентов с РА. Концепция *TLR4* как локального усилителя синовиального воспаления и разрушения суставов дополнительно подтверждается наблюдением обилия эндогенных лигандов *TLR4* в воспаленном суставе [72].

В китайской популяции Хань при исследовании генетической связи между полиморфизмом генов *TLR -1, -2, -4* и *-6* и предрасположенностью к РА было установлено что, в рамках аллельных, доминантных или рецессивных моделей не наблюдалось значимых ассоциаций полиморфизмов и риска РА ( $p > 0,05$ ). Однако в рамках аллельной, доминантной и рецессивной моделей были обнаружены значимые ассоциации для *TLR -1* rs5743618 и риска РА (аллель: ОШ [95% ДИ] = 2,21 [1,73–2,81],  $p < 0,0001$ ; доминантный: ОШ [95% ДИ] = 2,33 [1,75–3,09],  $p < 0,0001$ ; рецессивные модели: ОШ [95% ДИ] = 3,70 [1,85–7,41],  $p = 0,0002$ ). Кроме того, было обнаружено, что *TLR 6* rs5743810 связан с РФ - и АЦЦП в группе РА (РФ: ОШ [95% ДИ] = 2,29 [1,42–3,69],  $p = 0,0007$ ; АЦЦП: ОШ [95% ДИ] = 2,33 [1,39–3,89],  $p = 0,001$ ) [89].

Уровень продукции цитокинов также регулируется структурой регуляторных участков их генов, сосредоточенных, как правило, в промоторных или интронных областях генов. Таким образом, важным шагом к пониманию патогенеза РА является изучение полиморфизма генов цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной активностью [27].

*CD4+* Т-клетки играют ключевую роль в развитии ревматоидного артрита (РА), вызывая воспаление и разрушение суставов. Когда эти клетки сталкиваются с вредными веществами (антигенами), они начинают выделять вещества, которые вызывают воспаление, такие как интерлейкин-17 (IL-17) и

фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ). Эти вещества усиливают воспаление, вызывают активацию других иммунных клеток и включают клетки, разрушающие кости (остеокласты).

Кроме того, CD4<sup>+</sup> Т-клетки помогают В-клеткам производить аутоантитела — это белки, которые атакуют собственные ткани организма, ещё больше разрушая суставы.

В результате этого процесса суставная оболочка утолщается, образуется паннус — агрессивная ткань, разрушающая хрящ и кости. Гистологически это проявляется значительным воспалением и разрушением суставов. Таким образом, CD4<sup>+</sup> Т-клетки играют центральную роль в поддержании воспаления и прогрессировании РА [83].

Клетки Th17 являются ключевыми клетками, способствующие аутоиммунным процессам, разрушению суставов и ангиогенезу.

Цитокины семейства IL-17 представляют собой группу провоспалительных молекул, включающих IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (известный также как IL-25) и IL-17F. Эти цитокины структурно схожи по своей белковой конфигурации, которая включает консервативные домены, необходимые для связывания с рецепторами на поверхности клеток-мишеней [63]. Семейство IL-17 сигнализирует через комплекс рецепторов, состоящий из субъединиц IL-17RA и IL-17RC, что запускает внутриклеточные сигнальные каскады. С биохимической точки зрения, активация этих рецепторов инициирует такие пути, как NF- $\kappa$ B, MAPK и JAK/STAT, которые способствуют активации и экспрессии провоспалительных генов. В организме начинают вырабатываться вещества (цитокины и хемокины), которые вызывают воспаление, а также ферменты, которые разрушают ткани. Эти вещества усиливают воспаление и привлекают больше клеток иммунной системы в зону воспаления, что ещё больше ухудшает ситуацию. В итоге воспаление становится сильнее, и ткани разрушаются быстрее [35].

При ревматоидном артрите IL-17 — это вещество, которое усиливает воспаление. Оно "включает" особые клетки в суставах, которые начинают производить ещё больше воспалительных веществ, таких как IL-6. В результате воспаление в суставах усиливается, что приводит к их повреждению, а также к увеличению интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ). Эти цитокины усиливают воспаление в суставе, также привлекает нейтрофилы к месту воспаления, увеличивая приток воспалительных клеток и усиливая повреждение тканей.

С физиологической точки зрения IL-17 действует как мощный катализатор хронического воспаления при РА, способствуя деструктивным изменениям в суставных тканях. Этот цитокин стимулирует пролиферацию синовиоцитов и образование паннуса — ткани, которая агрессивно прорастает в полость сустава и разрушает хрящ и кости. Помимо этого, IL-17 усиливает сосудистую проницаемость, что приводит к отекам и нарушению нормальной функции суставов.

Гистологическое исследование тканей, поражённых ревматоидным артритом (РА), показывает значительное скопление воспалительных клеток. В первую очередь, это нейтрофилы и макрофаги, которые активируются под воздействием IL-17 — одного из ключевых медиаторов воспалительного процесса. Эти клетки играют важную роль в усилении воспаления и разрушении суставных тканей.

В синовиальной оболочке (внутренняя оболочка сустава) происходят изменения, такие как усиленное разрастание клеток (гиперплазия), образование новых кровеносных сосудов (неоваскуляризация) и формирование паннуса — аномальной ткани, которая разрастается в суставе. Все эти процессы приводят к активному разрушению хряща, который выполняет защитную функцию для сустава, и к эрозии костной ткани, что вызывает боль, деформацию и снижение подвижности суставов [69].

Обширные данные показывают [34, 37, 50, 54, 58, 86, 89, 98], что SNP rs2275913 IL-17A существенно коррелирует с повышенным риском ревматоидного артрита (РА) среди азиатских [98], латиноамериканских [58] и центральноазиатских [34] популяций. В Польше носители генотипа GG этого SNP чаще испытывают сниженную эффективность терапии антагонистами фактора некроза опухоли (анти-TNF) [37]. В североафриканской популяции этот же полиморфизм связан с улучшенным ответом на биологическую терапию и методрексат [86]. SNP IL-17F rs763780 выявлен как фактор риска РА в Варшаве [37], севере Африки [86] и Исламабаде [34], при этом в североафриканской популяции он ассоциирован с улучшенным ответом на методрексат [86], а в восточноевропейской — с увеличением количества поражённых суставов [89].

Полиморфизм однонуклеотидных замен (SNP) в генах, кодирующих цитокины IL-17 и IL-23, имеет значительное влияние на развитие и тяжесть ревматоидного артрита (РА) [84]. Эти полиморфизмы представляют собой изменения в одной паре оснований в последовательности ДНК, что может приводить к изменению структуры белков или уровня их экспрессии. IL-17 и IL-23 — это ключевые вещества, которые вызывают воспаление. Если в их генах происходят какие-то изменения, это может повлиять на то, как организм реагирует на инфекции и воспаления. Такие изменения могут усилить воспаление и ускорить разрушение суставов при ревматоидном артрите (РА) [106].

На молекулярном уровне SNP в генах IL-17 и IL-23 могут находиться в различных регуляторных зонах генов, включая промоторные области, экзоны или интроны. Полиморфизмы в промоторных зонах могут изменять эффективность связывания транскрипционных факторов, что влияет на уровень транскрипции и, соответственно, синтез цитокинов [37, 38, 56, 60]. Например, SNP в промоторной области гена IL-17A может увеличивать экспрессию этого цитокина, что приводит к гиперпродукции IL-17 и, как следствие, усилению воспалительных реакций. В случае полиморфизмов в

экзонах изменения могут приводить к замене аминокислот в белковой структуре, что может либо усиливать, либо ослаблять функцию цитокина. Полиморфизмы, находящиеся в интронных областях, могут нарушать процесс сплайсинга, что также влияет на образование окончательного белка.

Изменения в генах IL-17 и IL-23 могут повлиять на то, как они работают с клетками. Эти изменения могут включить или выключить важные процессы, которые вызывают воспаление в организме. Из-за этого организм может либо сильнее воспалиться, либо наоборот, слабее. Эти процессы управляют выработкой веществ, которые усиливают воспаление, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли.

Например, некоторые SNP могут привести к гиперактивации этих путей, что способствует более выраженной воспалительной реакции, а другие SNP могут уменьшить их активность, что снижает интенсивность воспаления [50].

Изменения в генах IL-23 могут нарушить нормальный процесс активации этих Т-клеток, что приводит к усиленному воспалению в суставах. IL-17, в свою очередь, стимулирует выработку других воспалительных молекул, что способствует разрушению хряща и костной ткани. Полиморфизмы могут усилить этот процесс, делая воспаление более хроническим и тяжелым, что приводит к быстрому прогрессированию РА [98].

На гистологическом уровне, полиморфизмы в генах IL-17 и IL-23 могут привести к усиленной инфильтрации воспалительных клеток, таких как нейтрофилы, макрофаги и Т-клетки, в синовиальную оболочку суставов [39]. Это вызывает гиперплазию синовиоцитов, неоваскуляризацию и формирование паннуса — агрессивной ткани, разрушающей хрящ и кость.

Кроме того, полиморфизмы могут способствовать изменению экспрессии молекул адгезии, что облегчает приток воспалительных клеток к очагам воспаления.

В совокупности, полиморфизмы SNP в генах IL-17 и IL-23 могут либо усилить, либо ослабить воспалительные процессы при ревматоидном артрите. Вариации этих генов могут влиять на выраженность клинических симптомов, скорость прогрессирования болезни и разрушение суставов. Пациенты с определёнными полиморфизмами могут иметь более агрессивное течение болезни и хуже отвечать на стандартную терапию. Исследование SNP в генах IL-17 и IL-23 может помочь выявить группы риска среди пациентов и подобрать более персонализированное лечение для торможения воспаления и разрушения суставов [60].

### **РЕЗЮМЕ ПО ПЕРВОЙ ГЛАВЕ**

Подводя итог главе, где подробно описывалось важное в социальном и медицинском аспекте здоровья человека заболевание, подчеркивалось, что одним из главных достижений в его лечении стало понимание важности ранней диагностики. Это значительно улучшает прогноз и повышает качество жизни пациентов. [33].

В развитии РА задействовано сочетание генетических, экологических и стохастических механизмов. На сегодняшний день человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) является основным локусом генетической предрасположенности при РА и составляет менее одной трети от общей генетической предрасположенности [103]. Восприимчивость и исход РА могут быть связаны со специфическими аллелями HLA-DR; однако эти аллели различаются в зависимости от этнической принадлежности и географического региона [39].

Диагностика РА основывается на клинических признаках, таких как боль и отёк в суставах, и лабораторных тестах, включая анализы на ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклически цитруллинированным пептидам (АЦЦП). Кроме того, важную роль играет инструментальная диагностика, включающая рентгенографию суставов, которая помогает

выявить эрозии и разрушение хрящевой ткани. Чем раньше диагностируется РА и начинается терапия, тем выше вероятность замедлить прогрессирование болезни [88].

Цитокины играют центральную роль в развитии РА, управляя воспалительными процессами и разрушением суставов. IL-6 и IL-1 $\beta$  являются основными провоспалительными цитокинами, которые стимулируют воспаление и активируют разрушительные процессы в хрящевой и костной тканях. TNF- $\alpha$  усиливает воспаление, увеличивая проницаемость сосудов и стимулируя активность остеокластов, которые разрушают кости. В противоположность этому, IL-4 и IL-10 обладают противовоспалительным действием, сдерживая воспаление и защищая суставы от разрушения. Нарушение баланса между этими цитокинами приводит к неконтролируемому воспалению, которое и является основной причиной разрушения суставов при РА [22].

Эти полиморфизмы изменяют уровень экспрессии и активность цитокинов, что может усиливать или ослаблять воспалительный процесс. Например, некоторые SNP в гене IL-17A могут повышать экспрессию этого цитокина, что приводит к более агрессивному воспалению и быстрому разрушению суставов.

Генетические исследования помогают выявить людей, у которых есть риск развития заболевания, и позволяют прогнозировать, насколько тяжёлым может быть течение болезни.

Это даёт врачам возможность разрабатывать более точные и индивидуальные планы лечения для каждого пациента.

Во время прогрессирования РА некоторые провоспалительные цитокины запускают сигнальную трансдукцию, связанную с РА, что приводит к привлечению врожденных и адаптивных иммунных клеток и активации синовиальных клеток [29]. Эти системы высвобождают медиаторы воспаления, включая IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , что приводит к синовиальному воспалению и усугубляет прогрессирование заболевания [45]. Более глубокое

понимание участия аномальной передачи сигналов при РА предоставит нам новые стратегии профилактики и лечения этого класса заболеваний.

В литературе имеются множество доказательств того, что роль молекулярно-генетических исследований в развитии и прогрессировании РА имеет важное значение.

Все больше исследований, различающихся по дизайну, составу популяции, определению и размеру РА, изучают потенциальный вклад полиморфизмов TLR в восприимчивость к РА.

Передача сигналов TLR была предложена в качестве критического звена между врожденным и адаптивным иммунитетом, а нарушение регуляции передачи сигналов TLR может быть связано с аутоиммунитетом. Среди членов семейства TLR TLR2 и TLR4 являются наиболее характерными членами при РА [99].

Клетки Th17 играют важную роль в развитии ревматоидного артрита (РА), так как они запускают аутоиммунные процессы, разрушают суставы и способствуют образованию новых кровеносных сосудов.

Особенность этих клеток заключается в том, что они вырабатывают вещества, называемые интерлейкинами IL-17A и IL-17F, которые очень похожи между собой, а также имеют рецептор IL-23 на своей поверхности.

Эти интерлейкины и рецептор IL-23 участвуют в воспалении, которое активируется клетками Т-лимфоцитами, влияя на работу определённых генов., участвующих в активации, пролиферации и росте клеток, и являются важным индуктором различных цитокинов и хемокинов, которые играют решающую роль в регуляции воспалительной реакции [42].

## Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных больных

Представленные в монографии все клинические исследования проведены за период 2022-2024 гг., находящихся на стационарном лечении и наблюдающихся амбулаторно на базе Самаркандского городского медицинского объединения и 1 — ой многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета. В исследование были включены 103 пациента. Все обследуемые пациенты были определены в следующие группы:

- В I группу составили 53 пациента в возрасте  $48,45 \pm 10,46$  лет — 10 (18,9%) мужчин и 43 (81,1%) женщины, с диагнозом РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 г. Длительность заболевания в среднем составлял  $71,22 \pm 28,37$  месяцев.
- Во II группу были включены 50 пациентов — 2 (4,0%) мужчин, 48 (96,0%) женщины, средний возраст которых был  $44,2 \pm 12,25$  года. Данные пациенты были отнесены к группе обследования с НДА и наблюдались в динамике в течении 12 месяцев до установления окончательного диагноза.
- Группу контроля составили практически здоровые лица ( $n=20$ ), сопоставимые по полу и возрасту с группой больных РА и НДА.

Всем пациентам был проведен полный комплекс клинических, инструментальных, лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Для определения ревматоидного артрита применялись стандартизированные критерии классификации ACR/EULAR, обновленные в 2010 году.

Для того чтобы участники могли принять участие в исследовании, они должны были соответствовать следующим критериям: быть в возрасте от 18 до 76 лет, иметь подтверждённый диагноз ревматоидного артрита по

обновлённым медицинским стандартам и добровольно согласиться на участие, подписав соответствующее согласие.

Участников исключали из исследования, если у них были:

1. Последняя стадия заболеваний почек, печени или лёгких.
2. Тяжёлая инфекция, которая возникла на фоне основного заболевания.

Когда проводили исследование, у пациентов были повышены показатели, которые показывают воспаление в организме (например, СОЭ и СРБ). У большинства пациентов в обеих группах обнаружили положительные анализы на ревматоидный фактор (белок, который часто повышен при артрите): 90,6% у людей с ревматоидным артритом (РА) и 82% у тех, у кого был недифференцированный артрит (НДА). Почти у всех пациентов с РА и у 96% с НДА был также повышен другой важный показатель – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), что говорит о серьёзном воспалении.

**Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование.**

Показатели		Пациенты с РА, n=53	Пациенты с НДА, n=50	Здоровые доноры, n= 20
Возраст, лет		48,45±10,46	44,2±12,25	41,85±10,11
Пол	муж	10(18,9%)	2(4,0%)	2(10%)
	жен	43(81,1%)	48(96%)	18(90%)
Длительность заболевания, месяцы		71,22±28,37	3,9±2,06	-
СОЭ, мм/час		29,15±13,86	25,52±10,55	10,0±3,97
СРБ, мг/л		14,26±2,02	12,2±3,8	2,35±1,33
IgM РФ позитивные, n (%)		48 (90,6%)	41 (82,0%)	4,55±2,59
АЦЦП позитивные, n (%)		53 (100%)	48 (96,0%)	2,55±1,56
Степень активности по				

DAS 28			-
ремиссия (DAS28<2,6)	0	1(2%)	
низкая(2,6≤ DAS28<3,2)	2(3,77%)	11(22%)	
средняя(3,2≤ DAS28≤5,1)	23(43,4%)	30(60%)	
высокая(DAS28>5,1)	28(52,8%)	8(16%)	
Функциональный класс, <i>n</i> (%)			-
-I	1(1,9%)	21(42%)	
-II	13(24,5%)	28(56%)	
-III	39(73,6%)	1(2%)	
-IV	0	0	
Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%)			-
-I	2(3,77%)	28(56%)	
-II	16(30,2%)	21(42%)	
-III	35(66,03%)	1(2%)	
-IV	0	0	

При определении степени активности по индексу DAS28 у пациентов с РА преобладала высокая степень активности воспалительного процесса (DAS28>5,1) у 28 пациентов (52,8%), средняя активность (3,2≤DAS28≤5,1) у 23 пациентов (43,4%) и низкая активность (2,6≤ DAS28<3,2) у 2 пациента (3,77%).

Средняя продолжительность заболевания РА до исследования составила 71,22±28,37 месяцев. У значительной части исследуемых (67%) было зафиксировано наличие рентгенологических признаков, соответствующих третьей стадии заболевания. Эта стадия характеризуется изменениями в структуре костной ткани, такими как периартикулярный

остеопороз, уменьшение пространства между суставами и появление изолированных эрозий. Между тем, у 31% участников были выявлены признаки, соответствующие второй стадии рентгенологических изменений, включающие умеренное сужение суставных щелей и начальные проявления костных эрозий.

Функциональные изменения у 98,1% больных соответствовала II и III классам функциональных нарушений суставов. Ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию отмечались у 30,2% больных, что соответствовало II классу, ограничение функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию отмечались у 66,03% больных, что соответствовало III классу ФНС.

Преимущественно суставная форма РА была диагностирована у 6 (11,3%) больных. Поражение суставов характеризовалась в данной группе симметричным полиартритом (92,45%), в частности мелких суставов кистей, плечевых и локтевых суставов, поражались коленные и голеностопные суставы.

Системные проявления РА зафиксированы у 47 (88,7%) больных. Наиболее частыми из них были анемия (у 73,5%), ревматоидные узелки (у 41,5%), полинейропатия (24,5%), ревматоидный васкулит (у 18,8%). Вместе с тем, такие системные проявления как поражение глаз в виде сухого кератоконъюнктивита (7,5%), синдром Шегрена (у 7,5%), диффузный интерстициальный фиброз легких (у 1,8%) у данной группы больных диагностировались реже.

Среди пациентов с НДА у 30 (60%) преобладала средняя степень активности воспалительного процесса ( $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$ ) по индексу DAS28. У 11 пациентов (22%) низкая ( $2,6 \leq DAS28 < 3,2$ ), у 8 пациентов (16%) высокая активность ( $DAS28 > 5,1$ ), при этом в стадии ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ) находился 1(2%) пациент.

У большинства пациентов с НДА болезнь была на начальных стадиях по результатам рентгена: у 56% на первой стадии, у 42% на второй. Тяжёлых изменений, характерных для третьей и четвёртой стадий, у них не было. Такая же схожесть встречалась и при оценке функциональных нарушений суставов (ФК I у 42% и ФК II у 56% пациентов).

Поражение суставов характеризовались моно (18%), олиго (22%) и полиартритом (60%) крупных суставов. У 39 (78%) пациентов с НДА была диагностирована преимущественно суставная форма. У 11 (22%) пациентов РА выявлены систематические исследования. Наиболее распространенными из них были анемия (80%), ревматоидный васкулит (8%), ревматоидные узелки (6%), кератоконъюнктивит (4%) и полинейропатия (3%).

## **2.2. Клиническо-лабораторные методы исследования.**

Для количественной оценки артикулярных проявлений использовался метод подсчета болезненных и отечных суставов из predetermined списка суставов, включающих в себя суставы верхних и нижних конечностей, чаще поражаемые при ревматоидном артрите. Оценка болевой реакции при пальпации сустава производилась по шкале: наличие боли – 1 балл, отсутствие боли – 0 баллов; аналогично оценивалась припухлость: ее наличие давало 1 балл, отсутствие – 0 баллов. Суммировались полученные баллы для формирования общего индекса. Продолжительность утренней скованности фиксировалась в минутах.

Степень боли в суставах оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы боли, где 0 см соответствовало отсутствию боли, а 10см – максимально возможной боли за день. Общее состояние здоровья пациента также анализировалось пациентами на ВАШ, где 0 см означало оптимальное самочувствие, а 10см – крайне плохое.

Интенсивность заболевания оценивалась по интегральному индексу активности болезни DAS28 [17], который вычисляется на основе количества припухших и болезненных суставов, уровня С-реактивного белка или

скорости оседания эритроцитов, а также общей оценки состояния здоровья пациента:

$$\text{DAS-28} = 0.56 * \sqrt{\text{ЧБС}} + 0.28 * \sqrt{\text{ЧПС}} + 0.70 * \ln\text{СОЭ} + 0.014 * \text{ООЗБ}$$

Индекс DAS28 колеблется от 0 до 9,3, где:

- менее 2,6 - ремиссия
- от 2,6 до 3,2 - легкая активность
- от 3,2 до 5,1 - умеренная активность
- более 5,1 - высокая активность

Радиологическая оценка стадий заболевания проводилась в соответствии с классификационной системой Штейнброекера,. Анализ рентгеновских снимков включал визуализацию кистей рук, включая лучезапястные суставы, и дистальные отделы стоп.

Рентгенограммы проводились единожды при первом обращении пациента в прямой проекции. В диагностической практике функциональное состояние пациентов классифицировалось в соответствии с функциональными классами (4 ФК) Американской коллегии ревматологии.

Пациентов разделяли на группы и функциональные классы в зависимости от критериев, а также по тому, как они справляются с разными задачами: уходом за собой, работой и домашними делами. Те, кто без проблем справлялся со всем, попадали в первую группу. Если человек мог работать, но у него были трудности только с домашними делами, он попадал во вторую группу. А те, кто не мог нормально работать и выполнять домашние обязанности, но мог ухаживать за собой, относились к третьей группе.; и IV класс включал тех, кто не мог выполнять все три функции, включая самообслуживание.

### **2.3. Характеристика методов определения иммунологических показателей.**

Одним из наиболее чувствительных маркеров белков острой фазы является С-реактивный белок (СРБ). В нашем исследовании количественное определение этого показателя проводилось методом иммунотурбидиметрии в сыворотке крови пациентов с использованием коммерческого набора реагентов "Olympus System SRP Latex". Верхняя граница нормы для СРБ составляла 5 мг/л.

Измерение концентрации иммуноглобулина М ревматоидного фактора (IgM RF) в крови осуществляли при помощи иммунонефелометрического метода на устройстве BN-ProSpec от Siemens, Германия, используя реагенты комплекта N Latex RF Kit, производства Siemens. Чувствительность теста достигала 9,7 МЕ/мл. В соответствии с указаниями производителя, максимальный порог нормы установлен на уровне 14,5 МЕ/мл.

Анализ антител к циклически цитруллинированным пептидам (АЦЦП) в сыворотке крови выполнялся методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА - ELISA), с использованием диагностического комплекта от компании EUROIMMUN. Процедура анализа соответствовала методике, разработанной изготовителем. Калибровка теста на АЦЦП происходила по калибровочной кривой в относительных единицах (ОЕд/мл) с аналитической чувствительностью набора в 0,2 ОЕд/мл и линейностью в диапазоне 4-200 ОЕд/мл. По данным EUROIMMUN, средний уровень АЦЦП у здоровых лиц составляет  $1,1 \pm 0,7$  ОЕд/мл.

Концентрации противовоспалительного цитокина TNF $\alpha$  и провоспалительного цитокина IL6 в сыворотке крови анализировались с использованием метода цитофлуориметрии на двухлазерном системе Bio-Plex™ 2100 (Bio-Rad, США), применяя коммерчески доступные наборы для измерения «Human Cytokine Th1/Th2 Assay». Все процедуры следовали стандартным протоколам, рекомендованным производителем. Объем пробы для анализа составлял 27 мкл. Диапазон измерений изменялся от 0,2 до 11000 пг/мл. Расчеты концентраций цитокинов выполнялись с использованием программного обеспечения Bio-Plex Manager 4.2 (Bio-rad, США), на основе

специально созданных для каждого теста калибровочных кривых. Результаты измерений представлены в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

#### **2.4. Молекулярно-генетические методы исследования.**

Всем пациентам проводился комплекс стандартных методов исследования и определение аллелей полиморфных маркеров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Диагностика осуществлялась в лаборатории молекулярной медицины и клеточной биологии, которая функционирует при РНПМЦ Гематологии.

Исследовательский процесс включал несколько ключевых этапов:

1. Получение крови периферической.
2. Получение геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови относительно здоровым пациентам.
3. Проведение процедуры ПЦР, включая количественную реакцию в реальном времени (RT-ПЦР) и традиционную ПЦР.
4. Электрофорез ДНК и анализ результатов с последующей визуализацией (при необходимости).

Для исследования полиморфизма генов, после получения информированного согласия, у пациентов из локтевой вены брали 5 мл крови, которую собирали в пробирки типа вакутейнера с ЭДТА в качестве антикоагулянта (1 объём раствора 0,1 MNa<sub>2</sub>-ЭДТА, pH 8,0 (20<sup>0</sup>C) + 10 объёмов крови). Кровь замораживали при температуре -70<sup>0</sup>C для хранения. ДНК были получены с использованием коммерческого набора «Рибопреп» из цельной венозной крови человека.

У 103 исследуемых больных и у 90 условно здоровых доноров в возрасте старше 18 лет были изучены частота встречаемости полиморфных вариантов ряда генов вариантов полиморфизма IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL 23 G/A (rs11209026) и TLR 2Arg753Gln (rs5743708).

Для исследования использовали образцы ДНК, которые были отдельно выделены и хранились в специальном биобанке, управляемом Республиканским научно-медицинским центром гематологии в Узбекистане.

Для изоляции ДНК из периферической крови можно использовать комплект реагентов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия). После завершения процедуры выделения ДНК, концентрацию и чистоту изолированной ДНК определяют с помощью спектрофотометра Thermo Scientific™ Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Чистота образцов ДНК оценивается по соотношению абсорбции при этих длинах волн, и допустимые значения для чистой ДНК должны составлять 1.8-2.0.

Коммерческие стандартные наборы: набор для детекции полиморфизмов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL 23 G/A (rs11209026) и TLR 2Arg753Gln (rs5743708) фирмы ООО НПФ Литех (г. Москва) и ООО НПФ Синтол (г. Москва).

ПЦР-анализ проводили с использованием термоциклеров Bio-Rad T100 (Bio-Rad, США), Eppendorf Mastercycler Nexus (Eppendorf, Германия) и Thermo Scientific PikoReal 96 (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Программы амплификации выполнялись в следующем порядке:

Предварительная денатурация  $-94^{\circ}\text{C}$  (3 мин 1 цикл), 40 циклов амплификации:  $94^{\circ}\text{C}$  (20сек)– денатурация,  $58^{\circ}\text{C}$  (20 сек),  $61^{\circ}\text{C}$  (30сек) 10 циклов– отжиг праймеров,  $94^{\circ}\text{C}$  (20сек)– денатурация,  $58^{\circ}\text{C}$  (20 сек),  $61^{\circ}\text{C}$  (30 сек), 30 циклов – элонгация, и заключительный синтез  $61^{\circ}\text{C}$  (30 мин. 10-цикл).

Таким образом, нам удалось успешно провести работу по адаптации используемых олигопраймеров, и усовершенствовать методологические подходы детекции полиморфизмов генов G-197A в гене IL17A, His/Arg в гене IL17F, G/A в гене IL 23, Arg753Gln в гене TLR 2.

### **Лабораторное оборудование**

Для проведения молекулярно-генетических исследований использовалось следующее оборудование: термоциклеры Bio-Rad T100 (Bio-

Rad, США), Eppendorf Mastercycler Nexus (Eppendorf, Германия) и Analytik Jena qTOWER3 (Analytik Jena, Германия), ламинарный бокс ESCO (Сингапур), центрифуги Thermo Scientific Heraeus (Финляндия) и Sigma 3-16L (Sigma, Германия), вортекс IKA Vortex Genius 3 (IKA, Германия), термостаты Memmert (Германия), спектрофотометр Jenway Genova Nano (Jenway, Великобритания), прибор для горизонтального электрофореза Cleaver Scientific (Великобритания), источник питания Consort EV202 (Бельгия), УФ-трансиллюминатор с цифровой камерой Vilber Lourmat (Франция), автоматические пипетки Gilson Pipetman (Франция) и другое необходимое лабораторное оборудование.

Процедура извлечения ДНК из лимфоцитов периферической крови включала несколько последовательных этапов, которые проводятся с использованием специализированного лабораторного оборудования. Кровь собирается в стерильные вакуумные пробирки с антикоагулянтом, предотвращающим свертывание. Пробирки содержат ЭДТА или цитрат натрия, что помогает избежать образования сгустков. Затем кровь центрифугируют при скорости около 3000 об/мин при температуре 4°C в течение 5-10 минут, чтобы отделить плазму от клеточных элементов. После этого удаляется верхний слой плазмы, а клеточный осадок, содержащий лимфоциты, сохраняется для дальнейшей обработки. Для лизиса клеток и выделения ядер к осадку добавляют холодный буфер, состоящий из сахарозы, MgCl<sub>2</sub>, детергента (Triton X-100 или NP-40) и Tris-HCl. Смесь аккуратно перемешивают на вортексе, чтобы разрушить клеточные мембраны и выделить ядра.

Ядерный осадок выделяют с помощью центрифугирования. После этого осадок ресуспендируют в буфере с протеиназой K и SDS, затем инкубируют при 37°C в течение 12-18 часов для разрушения белков и высвобождения ДНК. Далее добавляют фенол и хлороформ для отделения белков и липидов от ДНК.

Смесь тщательно перемешивается и центрифугируется, после чего верхнюю водную фазу, содержащую ДНК, переносят в новую пробирку. Процесс экстракции повторяют для удаления остаточных белков. Для осаждения ДНК добавляют ацетат натрия и холодный 95-96% этанол, смесь центрифугируется при высокой скорости (около 13000-15000 об/мин), и ДНК выпадает в осадок. Осадок промывают 70% этанолом для удаления примесей, затем высушивают.

Полученный осадок ДНК растворяют в TE-буфере, чтобы стабилизировать ДНК. Пробирки оставляют на несколько часов или на ночь для полного растворения ДНК при комнатной температуре. Концентрация и чистота ДНК измеряются с помощью спектрофотометра при длинах волн 260/280 нм, соотношение A260/A280 должно составлять 1.8-2.0, что свидетельствует о чистоте ДНК.

Полученные образцы ДНК хранят в морозильной камере при -20°C или -80°C для долгосрочного хранения.

### **Полимеразная цепная реакция синтеза ДНК.**

Детекция определённых генетических последовательностей была проведена с использованием термоциклеров GeneAmp PCR-system 2720 от Applied Biosystems (США) и CG1-96 от Corbett Research QUAGEN (Германия) по методике полимеразной цепной реакции (ПЦР). Амплификационная смесь объемом 27 мкл включала 2.7 мкл 10x Taq-буфера (69 mM Tris-HCl (pH 8.9), 17 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2.7 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.011% Tween-20), 0.12 мкг геномной ДНК, смесь dNTP (каждый dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 210 мкМ), 1.1 ед. ДНК-полимеразы Taq (производства компании «Силекс», Москва) и 6-12 пМ специфических олигонуклеотидных праймеров для каждого изучаемого локуса. Программа амплификации включала начальную денатурацию при 95 градусов в течение 1.2 минут, затем 21 цикл амплификации, который состоял из денатурации при 95°C (12

сек), отжига праймеров при 630С (22 сек), и элонгации при 940С (22 сек), завершающаяся финальной элонгацией при 630С в течение 1.2 минуты.

Проверку специфичности и количества амплификата после ПЦР проводили путем электрофореза в агарозном геле.

### **Электрофорез фрагментов ДНК в агарозном геле**

Продукты ПЦР разделяли при помощи электрофореза в 1-2% агарозном геле, содержащем бромистый этидий (EtBr). Перед нанесением образец ДНК объемом 10 мкл смешивали с 2 мкл раствора 10% бромфенолового синего. На гель наносили маркер Lader для определения размеров полос ДНК и контрольный образец, представленный мастер-миксом без ДНК. После электрофореза гель анализировали при помощи УФ-трансиллюминатора с встроенной камерой.

### **Растворы для электрофореза:**

10X TAE буфер:

242 гТрис основной

57.1 мл уксусной кислоты

100 мл 0, 5 М EDTA, рН 8.5

H<sub>2</sub>O до 1 л

1%-ный агароза:

0.9 гагароза (SIGMA)

1.2 мл 10X TAE

6 мклEtBr

H<sub>2</sub>O до 60 мл

### **2.5. Статистическая обработка данных.**

Анализ и управление собранными данными осуществлялись с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и SPSS версии 26. Показатели данных представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Для проверки статистической значимости различий между двумя выборками с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента.

Статистическая значимость групповых различий оценивалась с использованием двустороннего точного критерия Фишера для сравнения частотных данных. Для количественных данных использовался критерий  $\chi^2$  по формуле Холдена для выявления статистических различий, где  $\chi^2$  вычисляется как:  $Wu^2$ , учитывая одну степень свободы ( $df = 1$ ).

$$\chi^2 = \frac{\left[ \frac{((a + 0.5)x(d + 0.5)^2)}{(b + 0.5)x(c + 0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Значение  $\chi^2$ , которое превышает 3,841 (что соответствует  $p < 0,05$ ), изучается как показатель достоверного различия между частотными характеристиками в сравниваемых группах.

Изучение корреляционных взаимосвязей между различными характеристиками и критериями, проводилось по методу Пирсона. В качестве порогового значения достоверности бралось значение  $P < 0,05$ .

Для оценки эффективности диагностического метода использовали анализ ROC, который позволяет визуализировать взаимосвязь между чувствительностью и специфичностью теста. Результаты были квантифицированы с помощью площади под кривой, которая служит мерой точности диагностики. Значения АУК классифицируются следующим образом для определения качества теста:  $>0.9$  до  $1.0$  – отличное,  $0.9-0.8$  – очень хорошее,  $0.8-0.7$  – хорошее,  $0.7-0.6$  – среднее, и  $0.6-0.5$  – метод считается неинформативным. Эта оценка позволяет не только определить надежность теста, но и его пригодность для использования в клинической практике.

## **ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РЕВМАТОИДНОГО И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО АРТРИТА**

### **§3.1. Особенности клинического течения заболевания у больных ревматоидным артритом и недифференцированным артритом**

Согласно дизайну исследования, I группу составили 53 пациента с диагнозом РА, II группу составили 50 пациентов с НДА, если на момент обследования выявлялось признаки воспалительного поражения суставов. Группу контроля составили здоровые люди (n=20), сопоставимые по полу и возрасту с больными РА и НДА.

В работе был проведен сбор основных клинических и инструментальных показателей. Сравнительная характеристика наиболее важных и специфичных признаков ревматоидного артрита и недифференцированного артрита приведена в таблице 3.1.1. Как видно из таблицы, длительность заболевания была значительно более продолжительной у пациентов с РА в сравнении с НДА ( $P<0,001$ ), что доказывает правильную ранжировку и отбор пациентов в исследуемые группы.

Для пациентов I группы было характерно встречаемость ФК более тяжелого класса в сравнении с пациентами II группы ( $P<0,001$ ), что объясняется значительно более тяжелым течением РА в сравнении с НДА, что в свою очередь приводит к ухудшению качества жизни. Интенсивность боли согласно ВАШ была также на 20% выше у пациентов с РА в сравнении с НДА, что нашло статистическое подтверждение ( $P<0,001$ ). Активность заболеваний согласно DAS28 была выше у пациентов I группы в сравнении со II группой ( $P<0,01$ ), однако разница была не столь существенной.

Тяжесть заболевания также характеризовалась продолжительностью утренней скованностью, при этом у пациентов с РА отмечался более длительный период утренней скованности в сравнении с НДА ( $P<0,01$ ).

Инструментальные диагностические критерии дополнительно подтвердили сравнительно более тяжелое и негативное поражение суставов у пациентов I группы ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, проведенный анализ основных клинических и инструментальных показателей заболевания однозначно показал более тяжелое и длительное течение заболевания у пациентов РА в сравнении с пациентами с НДА.

**Таблица 3.1.1**

**Сравнительный анализ основных клинических и инструментальных показателей у пациентов I-II групп**

№	Показатель	1 группа (n=53)		2 группа (n=50)		P
		M	m	M	m	
1	Длительность заболевания (мес)	71,23	3,90	4,70	0,89	<0,001
2	ФК	2,72	0,07	1,60	0,08	<0,001
3	ВАШ	7,13	0,13	6,34	0,14	<0,001
4	DAS28	4,97	0,11	4,44	0,13	<0,01
5	Утренняя скованность (мин)	56,23	1,55	48,37	1,79	<0,01
6	Рентген стадия	2,62	0,08	1,46	0,08	<0,001

*Примечание: P – достоверность различий показателей I и II групп*

Всем обследованным пациентам проводился комплекс стандартных лабораторных исследований, согласно утвержденным клиническим протоколам. проведен сбор основных клинических и инструментальных показателей. Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей ревматоидного артрита и недифференцированного артрита приведена в таблице 3.1.2. Как видно из таблицы, на момент обследования не наблюдалось значимых различий в уровне гемоглобина и СОЭ у пациентов обследованных групп ( $P > 0,5$ ;  $P > 0,1$ ).

Исследование уровня ревматоидного фактора показало, что его уровень был более чем в 2 раза выше у пациентов с РА в сравнении с НДА

( $P < 0,001$ ). Уровень С-реактивного белка, фибриногена был также значимо выше у пациентов I группы в сравнении со II группой ( $P < 0,001$ ). Содержание АСЛО, АЦЦП показало более высокие значения у пациентов с РА в сравнении с НДА ( $P < 0,01$ ).

Таким образом, проведенный комплекс лабораторных исследований показал, что по большинству показателей, отражающих уровень воспалительной реакции был значимо выше у пациентов с РА в сравнении с НДА, что нашло свое отражение также и в клинических проявлениях, которые были рассмотрены ранее.

**Таблица 3.1.2.**

**Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у пациентов I-II групп**

№	Показатель	1 группа (n=53)		2 группа (n=50)		P
		М	m	М	m	
1	Hg	95,08	1,85	93,80	1,84	>0,5
2	СОЭ	29,15	1,90	25,52	1,49	>0,1
3	РФ	56,22	5,13	26,99	2,93	<0,001
4	СРБ	14,27	0,28	12,20	0,54	<0,001
5	Фибриноген	915,40	40,08	644,80	29,66	<0,001
6	АСЛО	443,51	21,44	350,87	24,28	<0,01
7	АЦЦП	34,39	2,19	24,93	2,21	<0,01

*Примечание: P – достоверность различий показателей I и II групп*

Наблюдаемым из контрольной группы также был проведен ряд лабораторных исследований для последующего сравнительного анализа с основными группами обследуемых. Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у пациентов I и контрольной групп показал (таблица 3.1.4), что у пациентов I группы отмечался сниженный уровень гемоглобина в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,001$ ). Уровень остальных лабораторных показателей воспалительной реакции был

значимо выше у пациентов с РА в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,001$ ).

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов II и контрольной групп показал (таблица 3.1.5), что у пациентов II группы отмечался сниженный уровень гемоглобина в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,001$ ). Уровень остальных лабораторных показателей воспалительной реакции был значимо выше у пациентов с РА в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,001$ ).

**Таблица 3.1.4.**

**Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у пациентов I и контрольной групп**

№	Показатель	I группа (n=53)		Контрол. группа (n=20)		P
		M	m	M	m	
1	Hg	93,80	1,84	114,25	2,21	<0,001
2	СОЭ	25,52	1,49	10,00	0,89	<0,001
3	РФ	26,99	2,93	4,56	0,58	<0,001
4	СРБ	12,20	0,54	2,35	0,30	<0,001
5	Фибриноген	644,80	29,66	144,65	17,73	<0,001
6	АСЛО	350,87	24,28	80,45	9,29	<0,001
7	АЦЦП	24,93	2,21	2,55	0,35	<0,001
8	TNF- $\alpha$	42,09	3,44	2,65	0,43	<0,001
9	IL6	13,23	0,84	2,50	0,45	<0,001

*Примечание: P – достоверность различий показателей I и контрольной групп*

Изучение системных и локальных клинических проявления РА и НДА показало многообразие различных проявлений заболевания. Сравнительный анализ показал (Таблица 3.1.6.), что ревматоидные узелки ( $\chi^2=19,07$ ;  $P < 0,001$ ; OR=12,01), полинейропатия ( $\chi^2=7,78$ ;  $P=0,005$ ; OR=5,62), кожный васкулит ( $\chi^2=4,77$ ;  $P=0,029$ ; OR=4,10) встречались достоверно чаще у пациентов I группы в сравнении с больными II группы.

При этом такие клинические проявления как синдром Шегрена ( $\chi^2=3,93$ ;  $P=0,048$ ), плеврит ( $\chi^2=2,92$ ;  $P=0,088$ ) встречались редко у пациентов с РА, не встречаясь при этом у пациентов с НДА. У большинства пациентов II группы отсутствовали какие-либо кожно-суставные проявления заболевания, что было достоверно чаще в сравнении с I группой ( $\chi^2=43,70$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=0,04$ ).

**Таблица 3.1.5.**

**Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у пациентов II и контрольной групп**

№	Показатель	2 группа (n=50)		Контрол. группа (n=20)		P
		М	m	М	m	
1	Hg	95,08	1,85	114,25	2,21	<0,001
2	СОЭ	29,15	1,90	10,00	0,89	<0,001
3	РФ	56,22	5,13	4,56	0,58	<0,001
4	СРБ	14,27	0,28	2,35	0,30	<0,001
5	Фибриноген	915,40	40,08	144,65	17,73	<0,001
6	АСЛО	443,51	21,44	80,45	9,29	<0,001
7	АЦЦП	34,39	2,19	2,55	0,35	<0,001
8	TNF- $\alpha$	59,40	5,11	2,65	0,43	<0,001
9	IL6	17,06	0,79	2,50	0,45	<0,001

*Примечание: P – достоверность различий показателей II и контрольной групп*

В работе проводилось изучение суставного синдрома РА и НДА. Сравнительный анализ показал (Таблица 3.1.7), что у пациентов с РА наиболее часто встречался 3 ФК ( $\chi^2=55,50$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=136,5$ ), а у пациентов с НДА 1 ФК ( $\chi^2=24,65$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=0,03$ ) и 2 ФК ( $\chi^2=10,64$ ;  $P=0,001$ ;  $OR=0,26$ ). Поражение суставов в подавляющем большинстве случаев протекало в виде полиартрита у пациентов I группы, что было достоверно чаще в сравнении со II группой ( $\chi^2=15,16$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=8,17$ ).

У большинства пациентов II группы рентгенологическая стадия заболевания находилась на 1-й стадии ( $\chi^2=34,00$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=0,03$ ), напротив у пациентов I группы основной рентгенологической стадией заболевания была 3 стадия что было достоверно чаще в сравнении со II группой ( $\chi^2=95,28$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=12,14$ ).

**Таблица 3.1.6.**

**Сравнительная характеристика клинических синдромов у пациентов сравниваемых групп**

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
ревматоидные узелки	23	43,4	3	6,0	19,07	<0,001	12,01	3,31	43,52
Полинейропатия	14	26,4	3	6,0	7,78	0,005	5,62	1,51	21,00
кожный васкулит	11	20,8	3	6,0	4,77	0,029	4,10	1,07	15,71
поражение глаз	5	9,4	2	4,0	1,20	0,273	2,50	0,46	13,52
синдром Шегрена	4	7,5	0	0,0	3,93	0,048	-	-	-
Плеврит	3	5,7	0	0,0	2,92	0,088	-	-	-
отсутствуют	7	13,2	39	78,0	43,70	<0,001	0,04	0,02	0,12

**Примечание:**  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Также нами была проведена динамика исхода болезни НДА по критериям ACR/EULAR (2010) через 12 месяцев от начала проявления заболевания.

Таблица 3.1.7.

**Сравнительная характеристика суставных проявления заболеваний у  
пациентов сравниваемых групп**

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
<b>Функциональный класс</b>									
1	1	1,9	21	42,0	24,65	<0,001	0,03	0,00	0,21
2	13	24,5	28	56,0	10,64	0,001	0,26	0,11	0,59
3	39	73,6	1	2,0	55,50	<0,001	136,50	17,19	1083,83
<b>Поражение суставов, из них:</b>									
полиартрит	49	92,5	30	60,0	15,16	<0,001	8,17	2,55	26,20
олигоартрит	4	7,5	11	22,0	4,32	0,038	0,29	0,09	0,98
моноартрит	0	0,0	9	18,0	10,45	0,001	0,00	-	-
<b>Рентген стадия</b>									
1	2	3,8	28	56,0	34,00	<0,001	0,03	0,01	0,14
2	16	30,2	21	42,0	1,56	0,212	0,60	0,27	1,35
3	35	66,0	1	2,0	46,41	<0,001	95,28	12,14	747,47

*Примечание:  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона*

При описании характера суставного синдрома при первичном осмотре с предполагаемым диагнозом НДА мы обращали особое внимание на наличие и число как воспалённых, так и болезненных суставов и, в первую очередь, это касалось мелких суставов кистей и стоп.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что при первичном осмотре у больных наиболее часто выявлялось поражение суставов в виде моноартрита крупных суставов. В динамике наблюдения суставного синдрома в данной группе пациентов была выявлена вовлечение в процесс как крупных, так и мелких суставов в виде олиго и полиартрита ( $p < 0,001$ ).

Таблица. 3.1.8

**Сравнительная оценка диагностических критериев ACR/EULAR (2010) у пациентов с НДА в динамике наблюдения.**

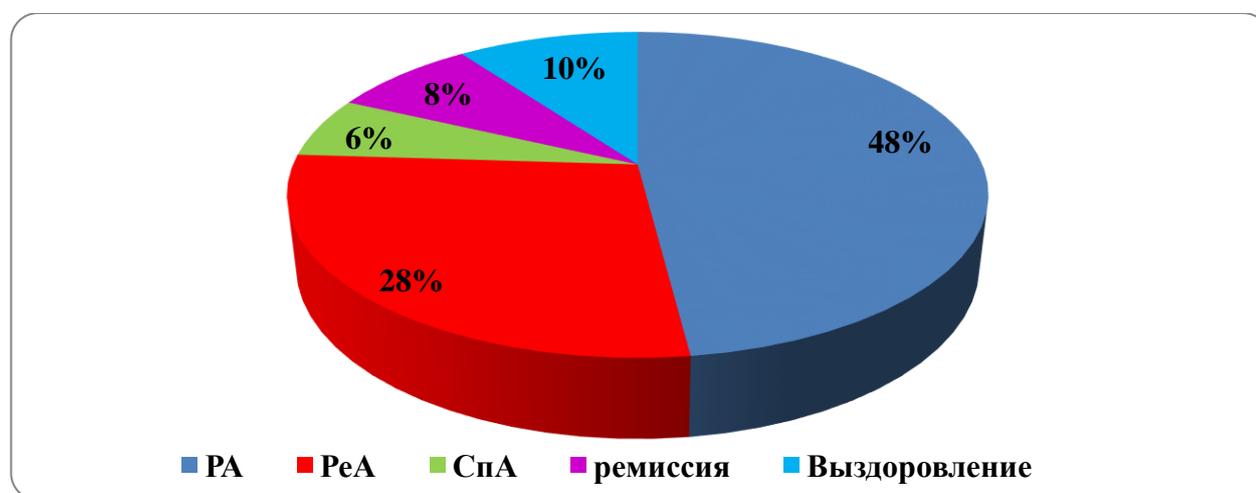
Критерии:	В начале иссл-я		Через 12 мес		P
	Кол-во больных, n, %	Баллы	Кол-во больных, n, %	Баллы	
<b>А. клинические признаки поражения суставов (припухлость и /или болезненность, 0-5 баллов)</b>					
1 крупный сустав	9 (18%)	9	0	0	
2-10 крупных суставов	30 (60%)	60	38 (76%)	76	
1-3 мелких сустава	0	0	0	0	>0,1
4-10 мелких суставов	11(22%)	44	12 (24%)	48	
>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	0	0	0	0	>0,5
<b>Б. Тесты на РФ и АЦЦП (0-3 балла)</b>					
Отрицательный	19 (38%)	19	8 (16%)	8	<0,001
Слабо позитивный для РФ или АЦЦП	27 (54%)	54	13 (26%)	26	<0,001
Высоко позитивный для РФ или АЦЦП	4 (8%)	12	29 (58%)	87	<0,001
<b>С. Острофазовые показатели (0-1 балл):</b>					
Нормальные значения СОЭ или СРБ	19 (38%)	0	6 (12%)	0	
Повышение СОЭ или СРБ	31(62%)	31	44 (88%)	44	>0,01
<b>Д. длительность синовита(0-1 балл)</b>					
<6 недель	18 (36%)	0	50	50	<0,001
≥6 недель	42 (84%)	42	0	0	
<b>Суммарный балл</b>	<b>271</b>		<b>339</b>		

*Примечание: P – достоверность различий показателей.*

Среди обследованных нами пациентов с НДА в начале исследования больше половины больных (54%) были серонегативными по РФ и АЦЦП. В динамике через 12 месяцев была установлена высокая позитивность по РФ и

АЦЩП у подавляющего большинства пациентов (58%, соответственно  $p < 0,001$ ), (таблица 3.1.8). В то же время если уровни острофазовых показателей крови (СОЭ, СРБ) при первичном осмотре были высоки у 62% больных, то эти показатели через 12 месяцев были высоки у подавляющее большинство обследованных (88%).

Таким образом, в динамике наблюдения больных НДА с помощью диагностических критериев ACR/EULAR (2010) нами была установлена исход НДА в виде трансформации в РА или в другую патологию (РеА, ОА, ПсА) (рис.3.1.1).



**Рисунок 3.1.1. Исход больных с НДА через 12 месяцев динамического наблюдения на основании критерий ACR/EULAR (2010).**

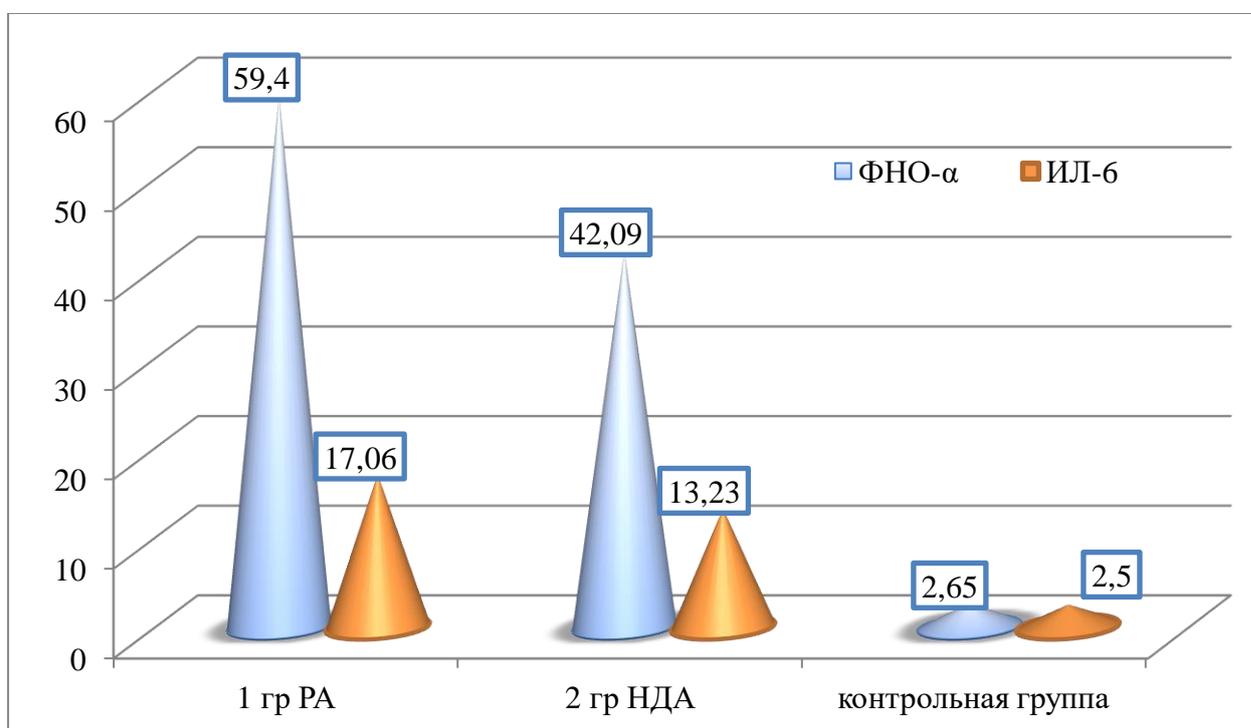
Полученные нами результаты показывают, что трансформация НДА была в РА наблюдалась в 48% случаев, в реактивный артрит (РеА) – 28%, спондилоартрит (СпА) – 6%, ремиссия наблюдалась у 8% больных НДА и в 10% случаев наблюдалась выздоровление (рис.3.1.1).

### **§3.2. Показатели цитокинового статуса у больных ревматоидным артритом и недифференцированным артритом**

Течение ревматоидного артрита и недифференцированного артрита напрямую зависит от выраженности воспалительных и аутоиммунных реакций в организме больного. В этой связи одной из задач исследования

изучение уровня провоспалительных цитокинов и анализ их значения при мониторинге активности заболевания.

Для определения роли цитокинового статуса в течении заболеваний, было проведено обследование уровня провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL6. Анализ показал (рис. 3.2.1), что течение РА очевидно сопровождается более высоким уровнем воспалительных и аутоиммунных реакций, что нашло подтверждение в виде значимо более высокого уровня цитокинов, так у пациентов I группы наблюдалось повышение уровня TNF $\alpha$  на 40%, а IL6 на 25% в сравнении в сравнении с пациентами II группы ( $P < 0,01$ ).



**Рисунок 3.2.1. Сравнительный анализ цитокинового статуса у пациентов I-II групп**

Для определения значимости исследуемых провоспалительных цитокинов в диагностике РА и НДА, а также для верификации TNF $\alpha$  и IL6 в качестве диагностических критериев заболеваний, был проведен сравнительный анализ уровня TNF $\alpha$  и IL6 у наблюдаемых из группы контроля. Как видно из таблицы 3.2.2, у пациентов с РА наблюдался значимо более высокий уровень TNF $\alpha$  (в 22 раз), IL6 (в 6,5 раз) в сравнении с контролем ( $P < 0,001$ ).

Таблица 3.2.2.

**Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у  
пациентов I и контрольной групп**

№	Показатель	1 группа (n=53)		Контрольная группа (n=20)		P
		M	m	M	m	
1	TNF $\alpha$	59,40	5,11	2,65	0,43	<0,001
2	IL6	17,02	0,77	2,50	0,45	<0,001

*Примечание:* P – достоверность различий показателей I и контрольной групп

Подобная закономерность наблюдалась и при сравнительном изучении уровня цитокинов и у пациентов с НДА (таблицы 3.2.3), так у наблюдаемых контрольной группы отмечался значимо более низкий уровень TNF $\alpha$  (в 17 раз), IL6 (в 5 раз) в сравнении с контролем (P<0,001).

Таблица 3.2.3.

**Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у  
пациентов 2 и контрольной групп**

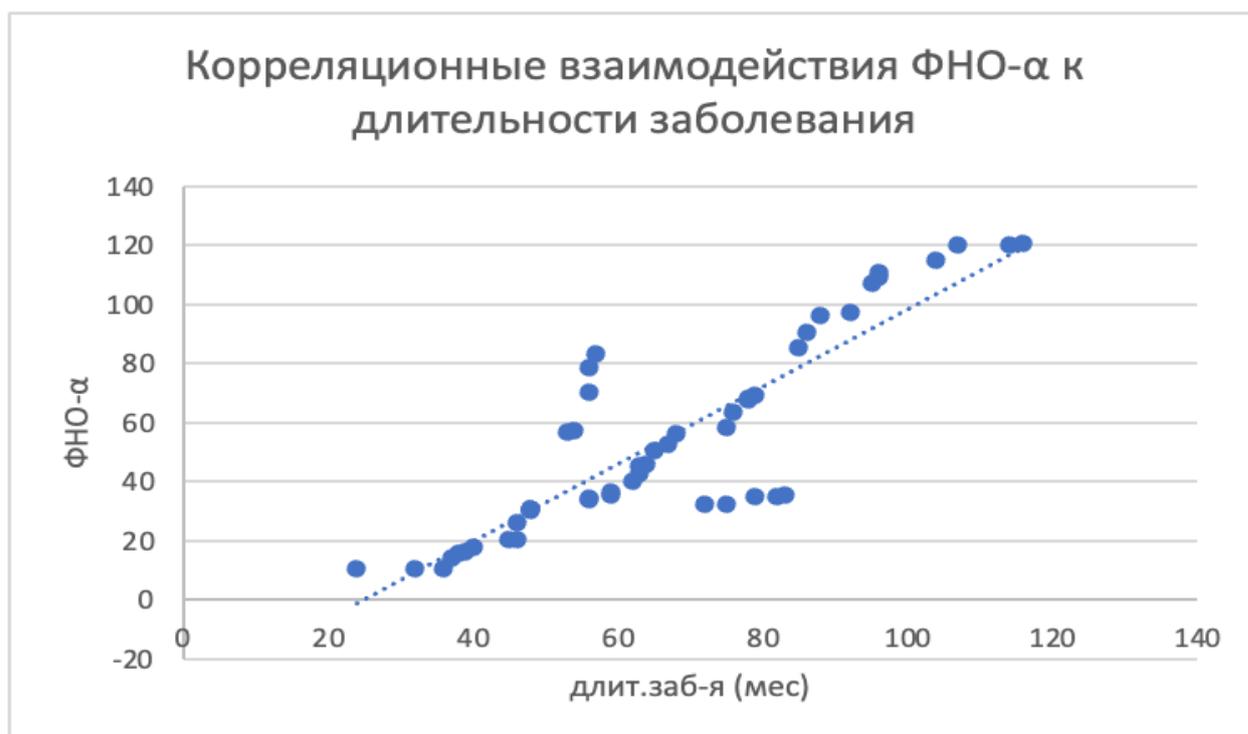
№	Показатель	2 группа (n=50)		Контрольная группа (n=20)		P
		M	m	M	m	
1	TNF $\alpha$	42,09	3,44	2,65	0,43	<0,001
2	IL6	13,23	0,84	2,50	0,45	<0,001

*Примечание:* P – достоверность различий показателей II и контрольной групп

Таким образом, проведенное исследование основных критериев воспаления и факторов иммунологического ответа организма показало, что имеется достоверная разница в данных показателях у пациентов РА, НДА и контрольной группой. В этой связи, для определения роли иммунологических параметров провоспалительной активности в диагностике и мониторинге активности РА и НДА, был проведен анализ

корреляционных взаимоотношений между IL-6, TNF $\alpha$  и основными клиническими критериями тяжести течения, основными лабораторно-инструментальными показателями активности заболевания у пациентов с ревматоидным артритом и недифференцированным артритом.

С целью определения роли провоспалительных цитокинов в течении РА, НДА проведенный корреляционный анализ был отображен с постройкой корреляционного графика, уравнения диаграммы и величины аппроксимации.

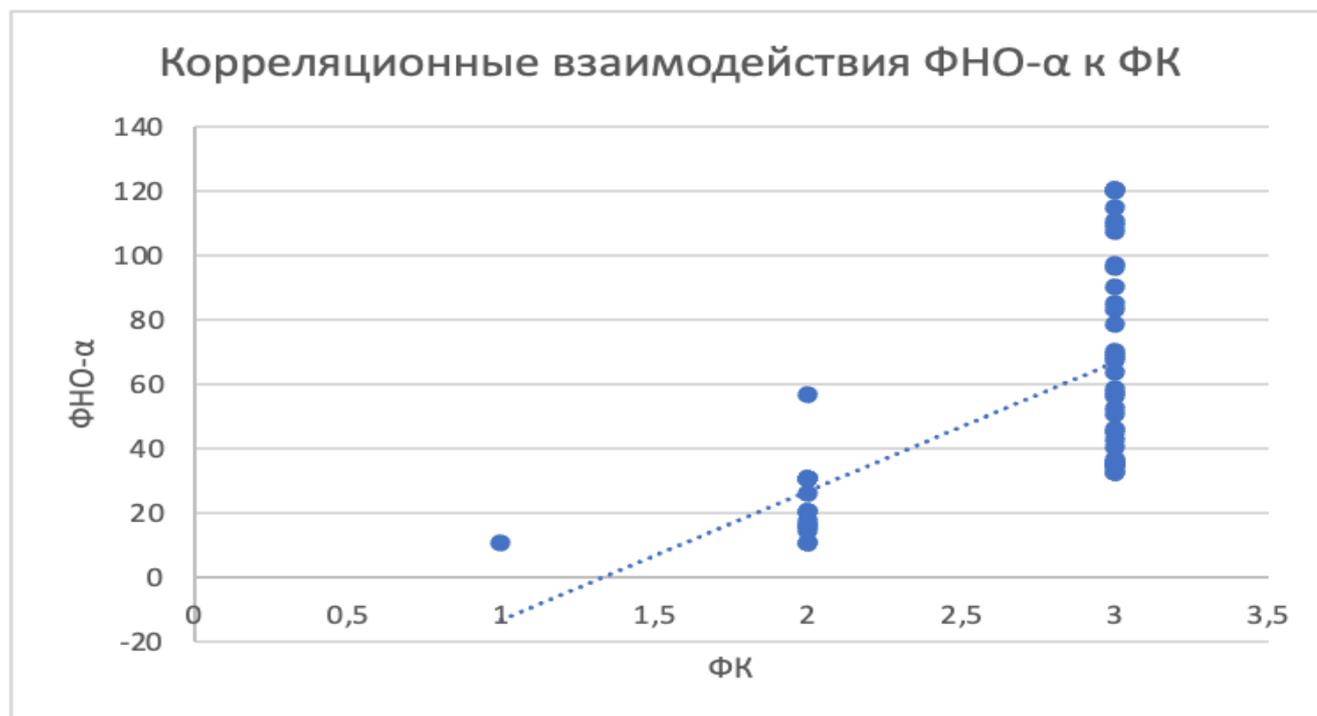


**Рис. 3.2.2. График корреляции TNF $\alpha$  и длительности заболевания в I группе**

Результаты корреляционного анализа TNF $\alpha$  и длительности заболевания, у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.2 отображаются на графике в виде равномерного распределения коррелируемых показателей в виде незначительного схожего отклонения точек относительно линии тренда. Полученные данные сигнализируют о наличии очень высокой прямой корреляционной зависимости между показателями TNF $\alpha$  и длительности заболевания ( $r=0,867$ ;  $P<0,05$ ), что позволяет использовать данный провоспалительный

цитокин в определении и прогнозе длительности заболевания у пациентов с РА.

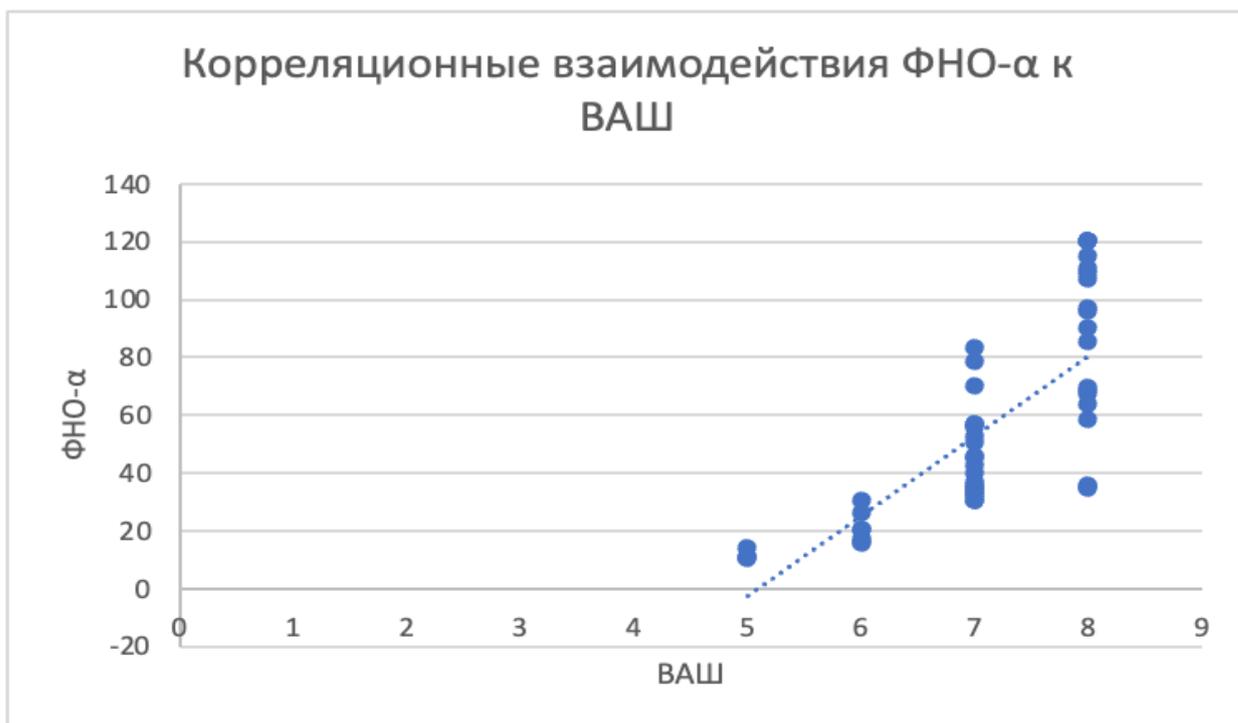
Результаты корреляционного анализа TNF $\alpha$  и функционального класса, у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.3 отображаются на графике в виде неравномерного распределения коррелируемых показателей в виде значительного перекоса точек относительно линии тренда, с тенденцией к наибольшему приросту в районе ФК 3. Полученные данные сигнализируют о наличии средней силы прямой корреляционной зависимости между показателями TNF $\alpha$  и длительности заболевания ( $r=0,608$ ;  $P<0,05$ ), что частично позволяет использовать данный провоспалительный цитокин определении и прогнозе функционального класса заболевания у пациентов с РА.



**Рис. 3.2.3. График корреляции TNF $\alpha$  и функционального класса РА в I группе**

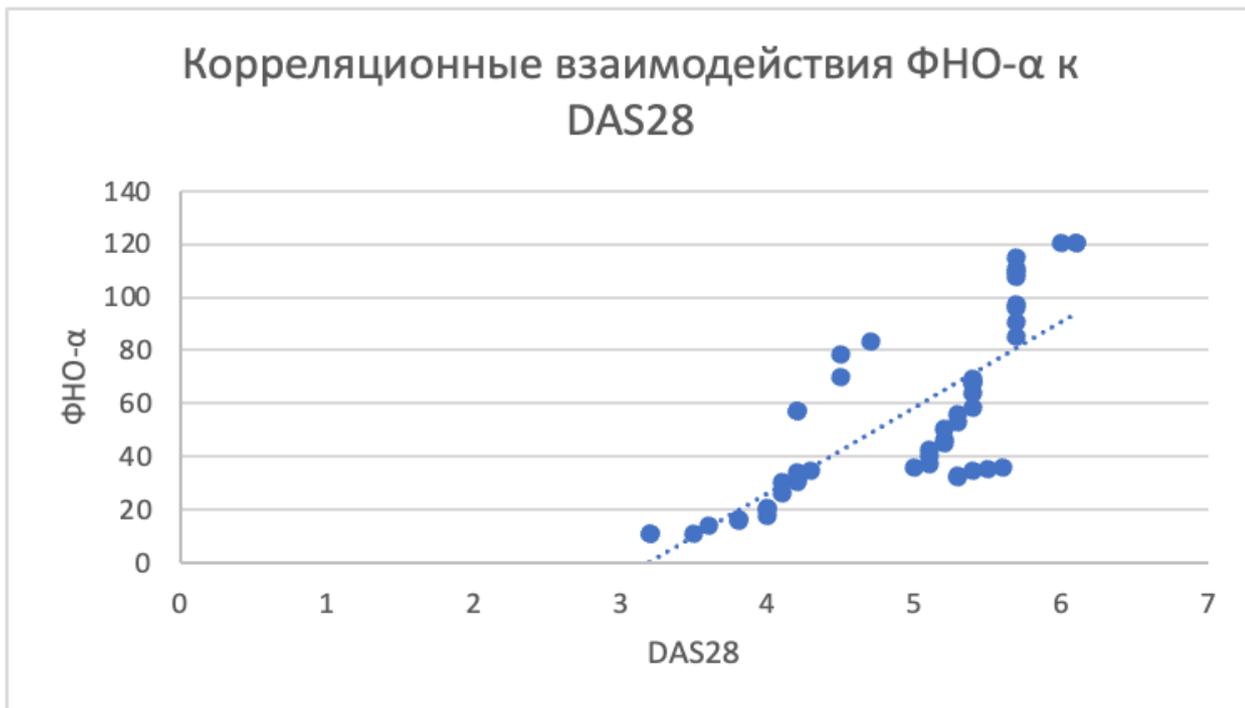
Данные корреляционного анализа TNF $\alpha$  и визуальной аналоговой шкалы боли у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.4 отображаются на графике в виде сравнительно равномерного распределения коррелируемых показателей в виде незначительного

перекоса точек относительно линии тренда, с тенденцией к увеличению частоты при показателе ВАШ>6. Полученные данные подтверждают наличие высокой силы прямой корреляционной зависимости между показателями TNF $\alpha$  и длительности заболевания ( $r=0,761$ ;  $P<0,05$ ), что позволяет использовать данный провоспалительный цитокин в определении уровня боли у пациентов с РА.

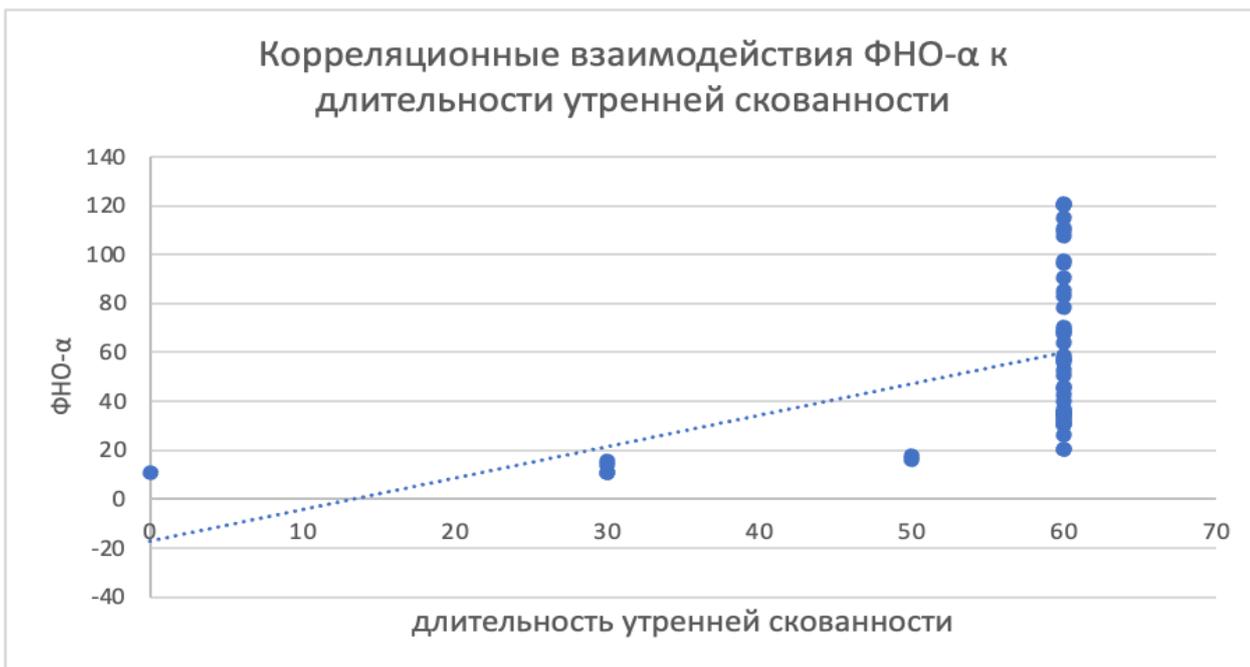


**Рис. 3.2.4. График корреляции TNF $\alpha$  и визуальной аналоговой шкалы в I группе**

Данные корреляционного анализа TNF $\alpha$  и шкалы активности DAS28 у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.5 отображаются на графике в виде сравнительно равномерного распределения коррелируемых показателей в виде незначительного перекоса точек относительно линии тренда, отмечается высокая скученность относительно линии тренда. Полученные данные подтверждают наличие высокой силы прямой корреляционной зависимости между показателями TNF $\alpha$  и шкалы активности DAS28 ( $r=0,772$ ;  $P<0,05$ ), что позволяет использовать данный провоспалительный цитокин в определении активности заболевания у пациентов с РА.



**Рис. 3.2.5. График корреляции TNFα и шкалы активности DAS28 в I группе**

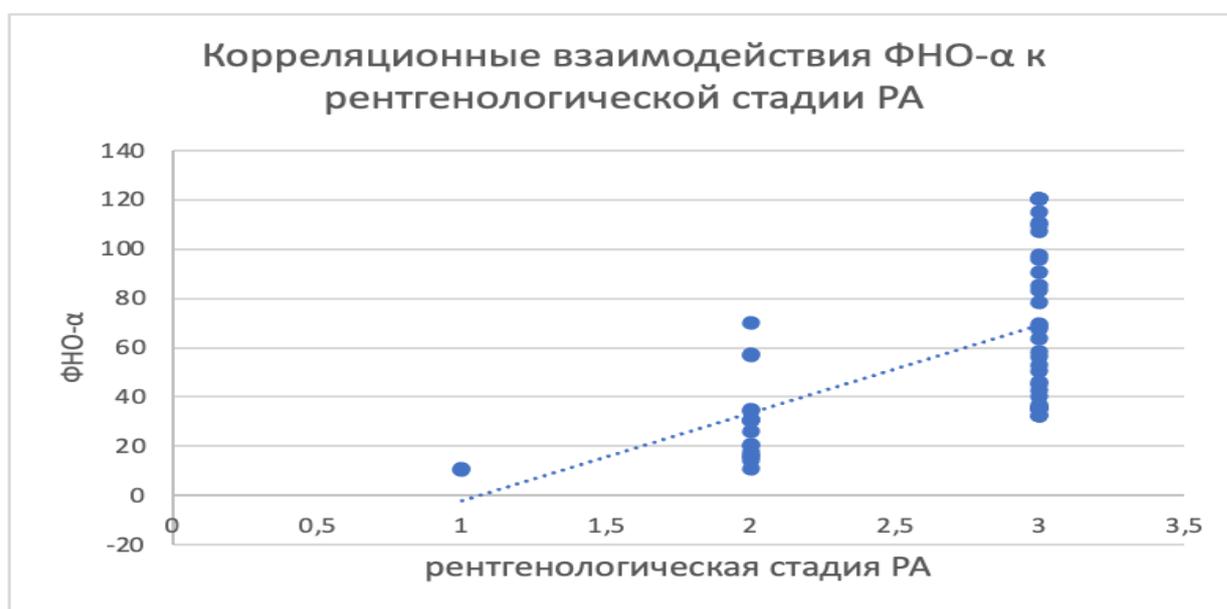


**Рис. 3.2.6. График корреляции TNFα и длительности утренней скованности в I группе**

Данные корреляционного анализа TNFα и длительности утренней скованности у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.6 отображаются на графике в виде неравномерного распределения коррелируемых показателей со значительным перекосом точек относительно

линии тренда, с максимальной частотой при показателе длительности утренней скованности=60 мин. Полученные данные подтверждают наличие слабой прямой корреляционной зависимости между показателями TNF $\alpha$  и длительности утренней скованности ( $r=0,447$ ;  $P>0,05$ ), что не позволяет использовать данный провоспалительный цитокин в прогнозе длительности утренней скованности у пациентов с РА.

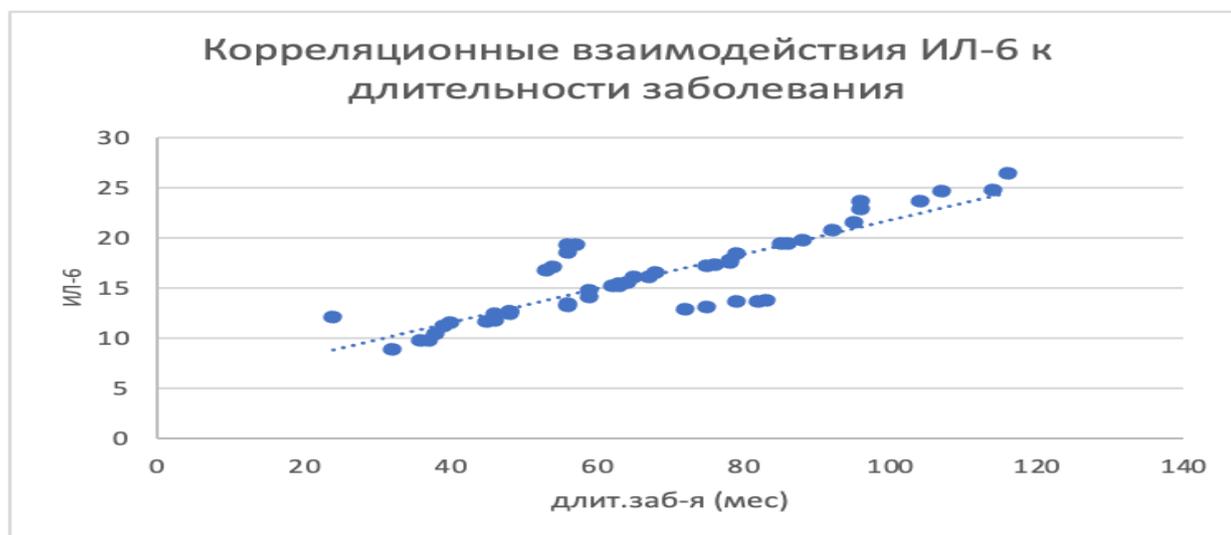
Данные корреляционного анализа TNF $\alpha$  и рентгенологической стадии заболевания у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.7 отображаются на графике в виде неравномерного распределения коррелируемых показателей точек относительно линии тренда, отмечается слабая скученность относительно линии тренда. Полученные данные подтверждают наличие средней силы прямой корреляционной зависимости между показателями TNF $\alpha$  и рентгенологической стадии заболевания ( $r=0,610$ ;  $P<0,05$ ), что не всегда позволяет использовать данный провоспалительный цитокин у пациентов с РА.



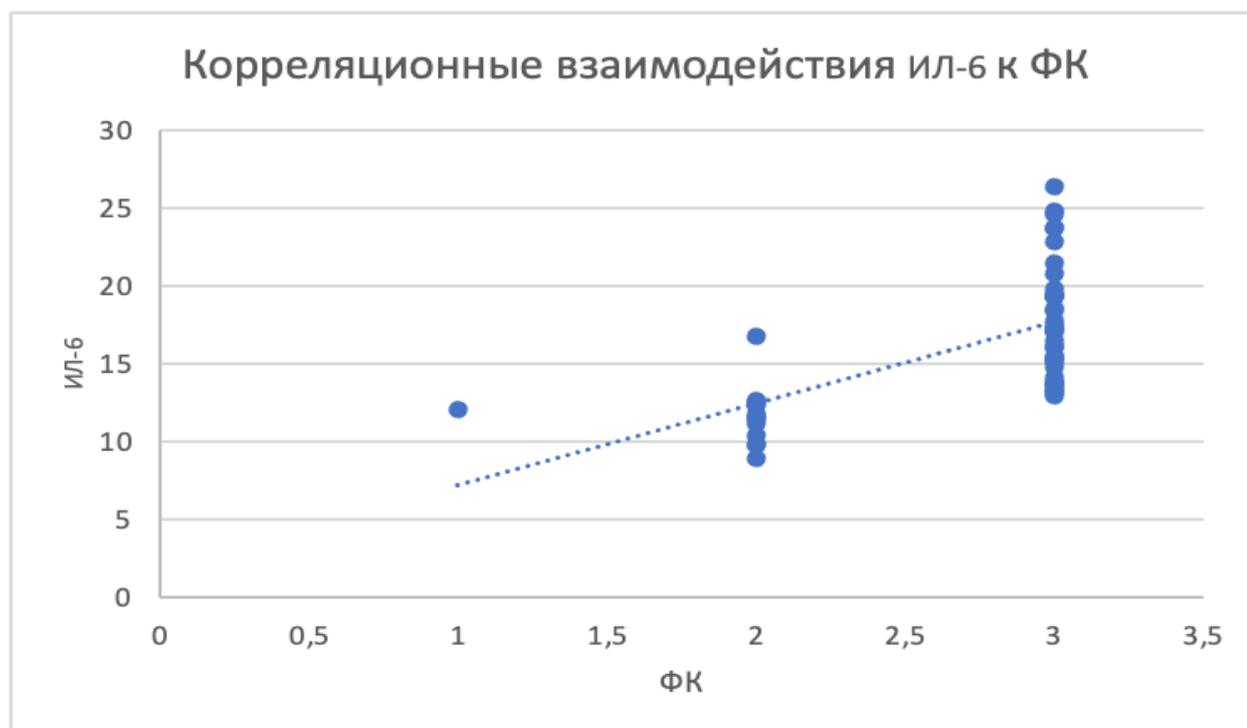
**Рис. 3.2.7. График корреляции TNF $\alpha$  и рентгенологической стадии РА в I группе**

Результаты корреляционного анализа IL6 и длительности заболевания, у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.8 отображаются на графике в виде равномерного распределения

коррелируемых показателей в виде незначительного схожего отклонения точек относительно линии тренда. Полученные данные сигнализируют о наличии очень высокой прямой корреляционной зависимости между показателями ИЛ-6 и длительности заболевания ( $r=0,863$ ;  $P<0,05$ ), что позволяет использовать данный провоспалительный цитокин в определении и прогнозе длительности заболевания у пациентов с РА.

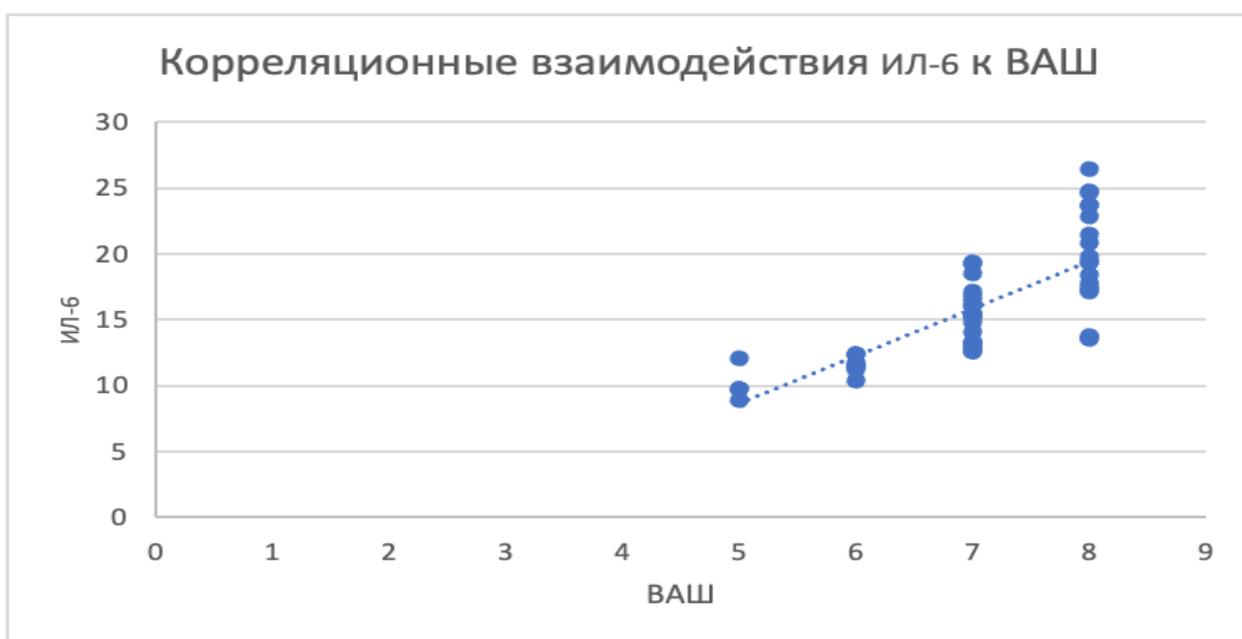


**Рис. 3.2.8. График корреляции ИЛ6 и длительности заболевания в I группе**



**Рис. 3.2.9. График корреляции ИЛ6 и функционального класса РА в I группе**

Результаты корреляционного анализа ИЛ6 и функционального класса, у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.9 отображаются на графике в виде неравномерного распределения коррелируемых показателей в виде значительного перекоса точек относительно линии тренда, с тенденцией к наибольшему приросту в районе ФК 3. Полученные данные сигнализируют о наличии средней силы прямой корреляционной зависимости между показателями ИЛ6 и длительности заболевания ( $r=0,613$ ;  $P<0,05$ ), что частично позволяет использовать данный провоспалительный цитокин определении и прогнозе функционального класса заболевания у пациентов с РА.

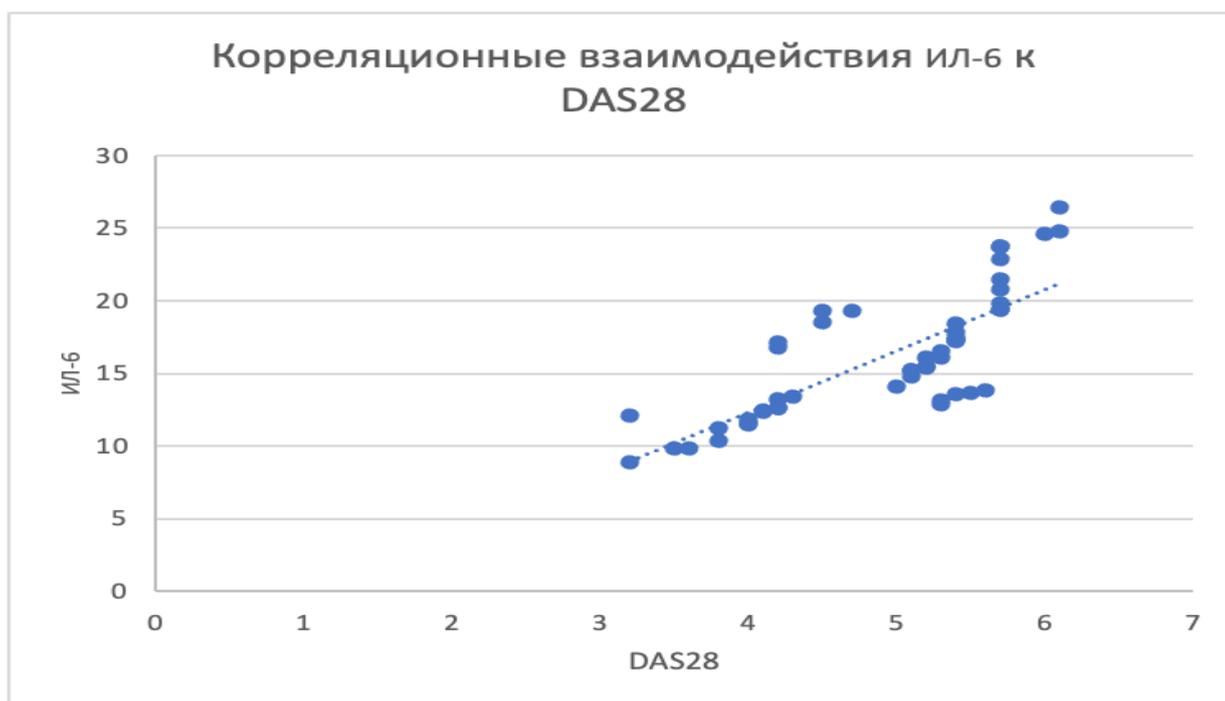


**Рис. 3.2.10. График корреляции ИЛ6 и визуальной аналоговой шкалы РА в I группе**

Данные корреляционного анализа ИЛ6 и визуальной аналоговой шкалы боли у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.10 отображаются на графике в виде сравнительно равномерного распределения коррелируемых показателей в виде незначительного перекоса точек относительно линии тренда, с тенденцией к увеличению частоты при показателе ВАШ>6. Полученные данные подтверждают наличие высокой силы прямой корреляционной зависимости между показателями ИЛ6 и длительности заболевания ( $r=0,763$ ;  $P<0,05$ ), что позволяет использовать

данный провоспалительный цитокин в определении уровня боли у пациентов с РА.

Данные корреляционного анализа ИЛ6 и шкалы активности DAS28 у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.11 отображаются на графике в виде сравнительно равномерного распределения коррелируемых показателей в виде незначительного перекоса точек относительно линии тренда, отмечается высокая скученность относительно линии тренда. Полученные данные подтверждают наличие высокой силы прямой корреляционной зависимости между показателями ИЛ6 и шкалы активности DAS28 ( $r=0,779$ ;  $P<0,05$ ), что позволяет использовать данный провоспалительный цитокин в определении активности заболевания у пациентов с РА.



**Рис. 3.2.11. График корреляции ИЛ6 и шкалы активности DAS28 в I группе**

Данные корреляционного анализа ИЛ6 и длительности утренней скованности у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.12 отображаются на графике в виде неравномерного распределения коррелируемых показателей со значительным перекосом точек относительно линии тренда, с максимальной частотой при показателях длительности

утренней скованности=60 мин. Полученные данные подтверждают наличие слабой прямой корреляционной зависимости между показателями ИЛ6 и длительности утренней скованности ( $r=0,449$ ;  $P>0,05$ ), что не позволяет использовать данный провоспалительный цитокин в прогнозе длительности утренней скованности у пациентов с РА.

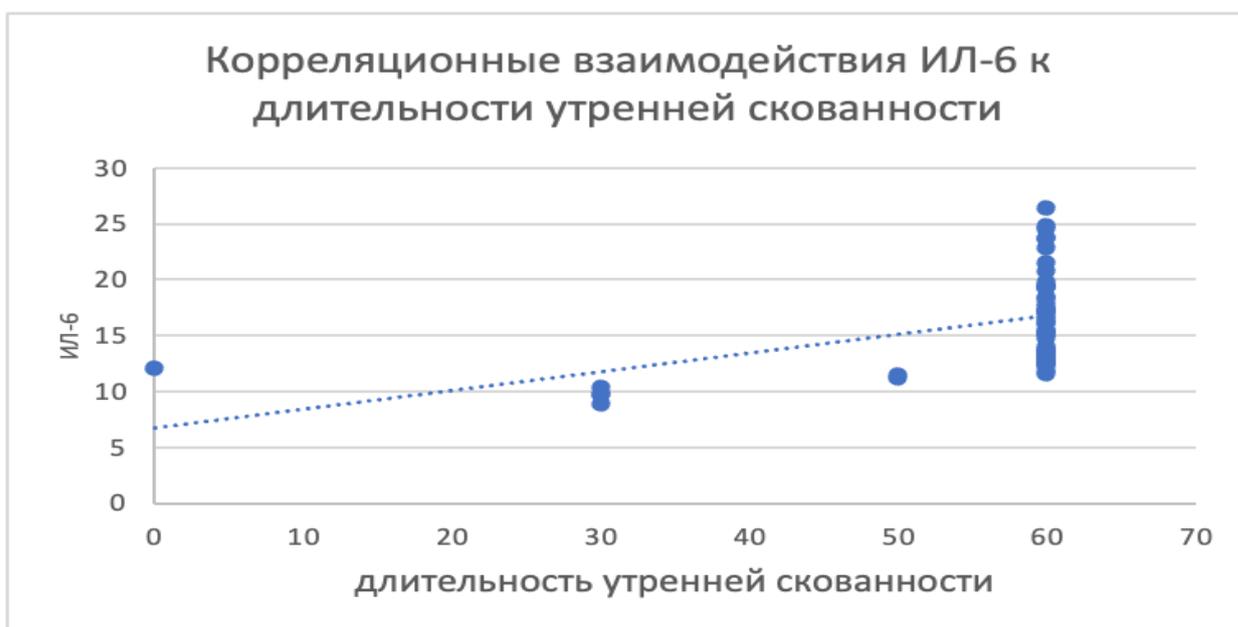


Рис. 3.2.12. График корреляции ИЛ6 и длительности утренней скованности в I группе

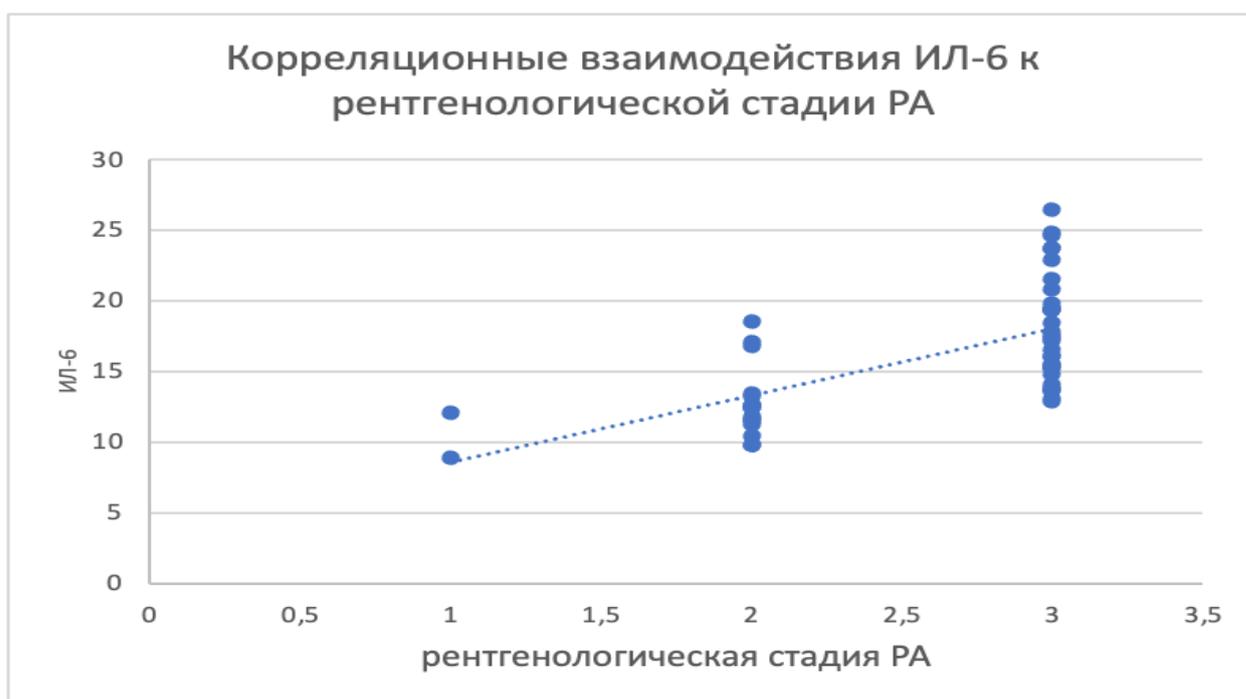


Рис. 3.2.13. График корреляции ИЛ6 и рентгенологической стадии РА в I группе

Данные корреляционного анализа IL6 и рентгенологической стадии заболевания у пациентов с ревматоидным артритом, приведенные на рисунке 3.2.13 отображаются на графике в виде неравномерного распределения коррелируемых показателей точек относительно линии тренда, отмечается слабая скученность относительно линии тренда. Полученные данные подтверждают наличие средней силы прямой корреляционной зависимости между показателями IL6 и рентгенологической стадии заболевания ( $r=0,621$ ;  $P<0,05$ ), что не всегда позволяет использовать данный провоспалительный цитокин у пациентов с РА.

Таким образом, анализ корреляционных взаимодействий основных провоспалительных цитокинов и критериев мониторинга РА показал важное значение определения TNF $\alpha$  и IL6 как для диагностики и прогноза заболевания, так и для мониторинга состояния здоровья пациентов с ревматоидным артритом.

**Таблица 3.2.4**

**Корреляционная матрица изученных показателей у пациентов с РА (r).**

Показатели	TNF $\alpha$	IL6
	I группа (n=53)	
Длительность заболевания (мес)	0,867*	0,863*
ФК	0,608*	0,613*
ВАШ	0,761*	0,763*
DAS28	0,772*	0,779*
Утренняя скованность	0,447	0,449
Рентгенологическая стадия	0,610*	0,621*
Hg	0,770*	0,743*
СОЭ	0,818*	0,805*
РФ	0,912*	0,904*
СРБ	0,846*	0,843*
Фибриноген	0,820*	0,843*
АСЛО	0,821*	0,852*
АЦЦП	0,863*	0,885*

**Примечание:** \* -  $P<0,05$

В конечном итоге, нами была составлена итоговая корреляционная таблица (Таблица 3.2.4) на основе проведенных корреляционных исследований у пациентов с РА.

Как видно из данных таблицы отмечается высокая сила прямой корреляционной зависимости у больных РА между показателями TNF $\alpha$ , IL6 и длительности заболевания, ВАШ, DAS28, Нг, СОЭ, СРБ, фибриногеном, АСЛО, АЦЦП, очень высокая сила прямой корреляционной связи между TNF $\alpha$ , IL6 и РФ, что позволяет отнести определение уровня TNF $\alpha$  и IL6 к диагностическим маркерам тяжести и активности заболевания.

**Таблица 3.2.5**

**Корреляционная матрица изученных показателей у пациентов с НДА (r).**

Показатели	TNF $\alpha$	IL6
	II группа (n=50)	
Длительность заболевания (мес)	0,962*	0,940*
ФК	0,823*	0,722*
ВАШ	0,943*	0,847*
DAS28	0,882*	0,756*
Утренняя скованность	0,839*	0,656*
Рентгенологическая стадия	0,871*	0,778*
Нг	0,930*	0,982*
СОЭ	0,977*	0,953*
РФ	0,896*	0,967*
СРБ	0,907*	0,886*
Фибриноген	0,979*	0,844*
АСЛО	0,721*	0,879*
АЦЦП	0,970*	0,910*

**Примечание:** \* -  $P < 0,05$

Аналогичным методом было проведено изучение корреляционных взаимодействий между TNF $\alpha$ , IL6 и основными диагностическими и динамическими критериями недифференцированного артрита (Таблица 3.2.5).

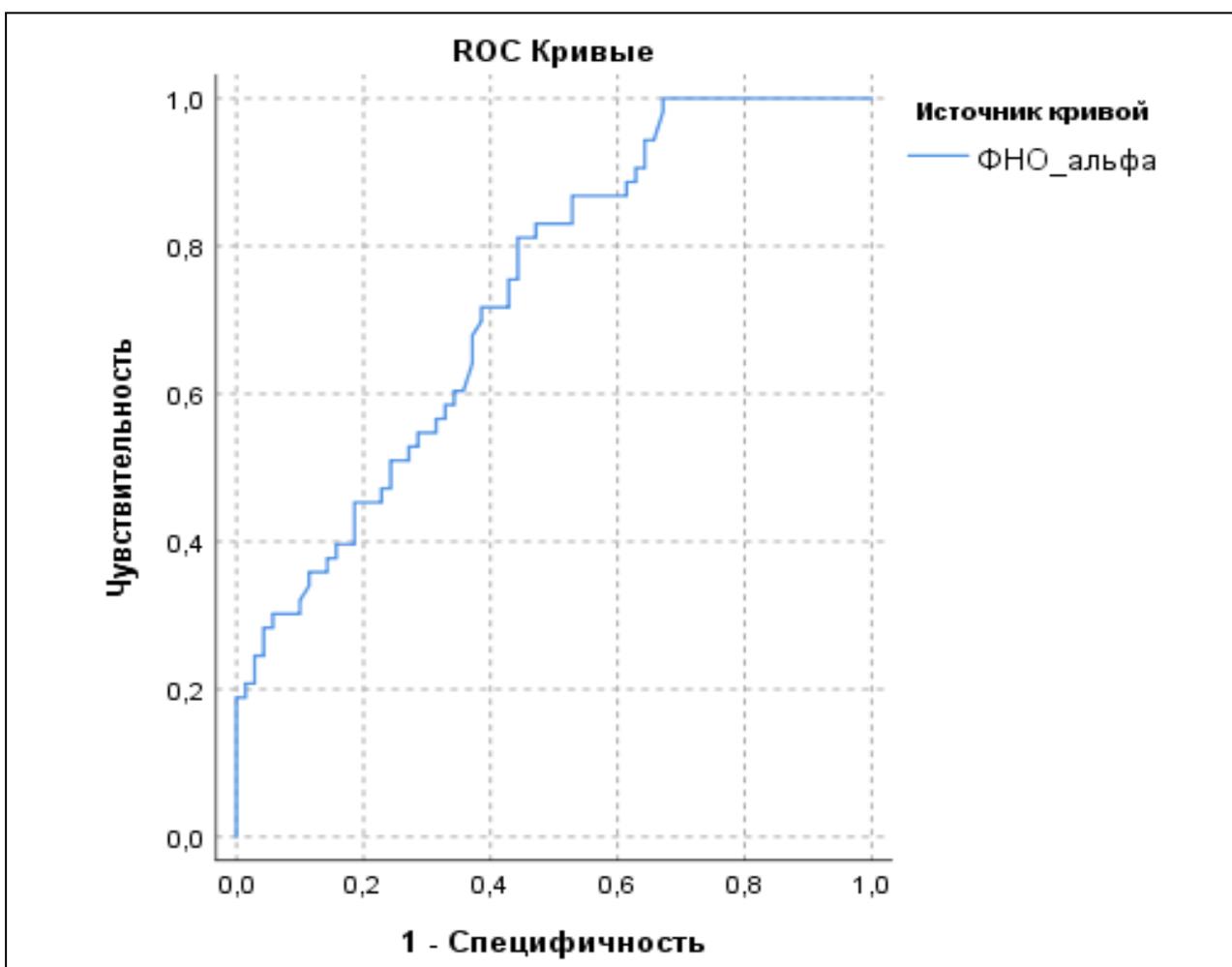
Как видно из данных таблицы отмечается высокая сила прямой корреляционной зависимости у больных НДА между показателями TNF $\alpha$  и длительности заболевания, ВАШ, DAS28, Hg, СОЭ, СРБ, фибриногеном, АСЛО, АЦЦП, очень высокая сила прямой корреляционной связи между TNF $\alpha$  и РФ, что позволяет отнести определение уровня TNF $\alpha$  к диагностическому маркеру тяжести и активности НДА.

Проведенное корреляционное исследование показало значимость TNF $\alpha$ , IL6 в диагностике РА, НДА, а также целесообразность использования данных цитокинов в качестве мониторинга активности заболеваний. Опираясь на полученные результаты, с целью получения пограничных и пороговых значений показателей, было проведено исследование путем проведения ROC-анализа (Receiver operating characteristic curve). Для наглядного выражения соотношения между чувствительностью и специфичностью определения TNF $\alpha$ , IL6 было проведено построение ROC-кривой у пациентов с РА и НДА.

Для получения численного значения клинической значимости теста используется показатель AUC (Area Under Curve). Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC. Характеристика качества метода диагностики может быть представлена в виде площади под ROC-кривой - AUC-ROC: >1,0-0,9 – отличное, 0,9-0,8 – очень хорошее, 0,8-0,7 – хорошее, 0,7-0,6 – среднее, 0,6-0,5 – метод неинформативен.

Для наглядности использования ROC-анализа в определении диагностической ценности показателей TNF $\alpha$  при РА и НДА приводится пример графического и числового отображения данного статистического. В данном исследовании AUC-ROC (рисунок 3.2.14) площадь под кривой

равна 0,733, что говорит о высокой диагностической эффективности этого метода.



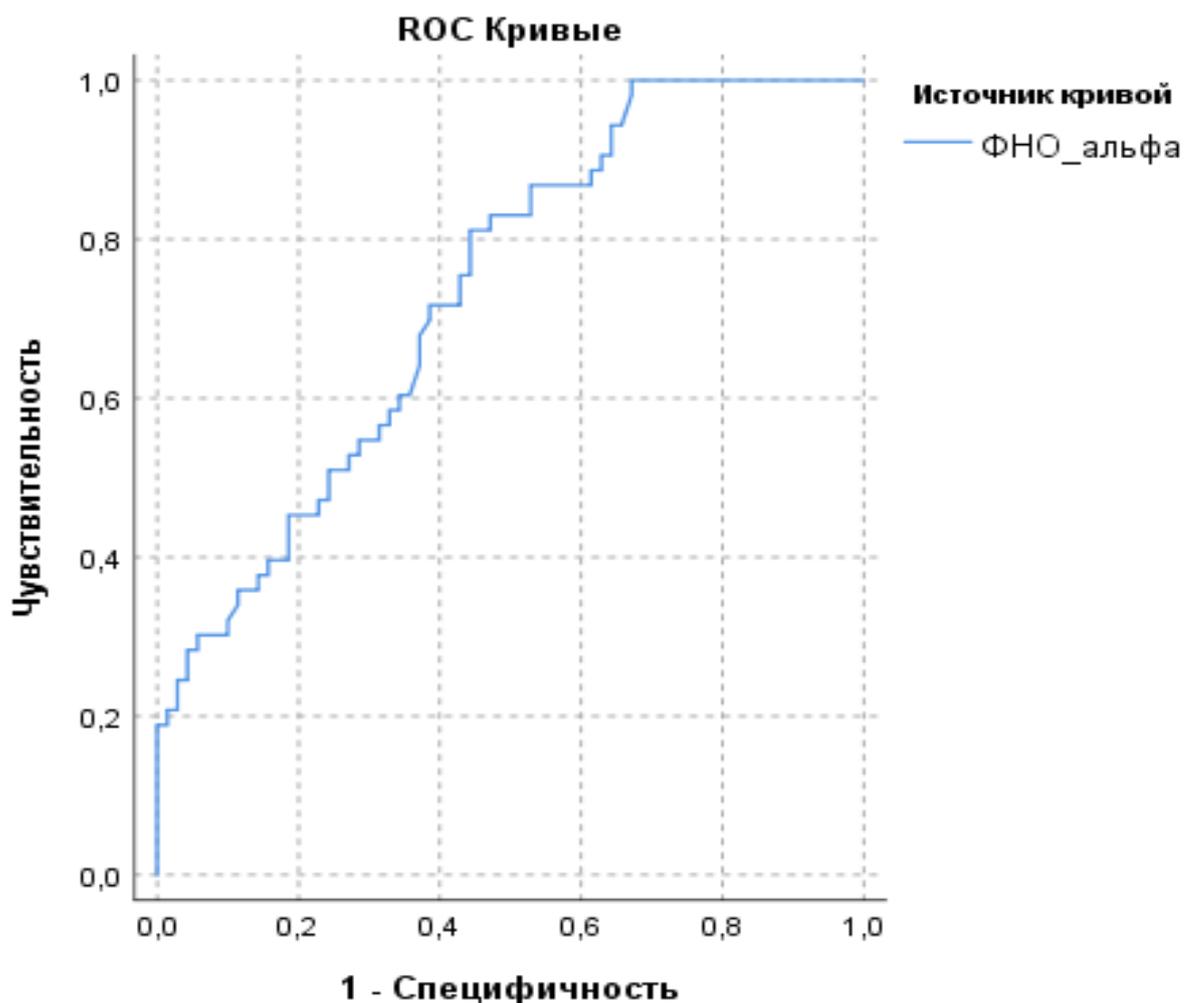
**Рисунок 3.2.14. ROC-кривая диагностической эффективности уровня TNFα при РА и НДА (AUC=0,733).**

При построении ROC-кривой и при анализе координат кривой (таблица 3.2.6), было установлено, что в диагностике РА диагностическая значимость показателя - TNFα  $\geq 33,9$  пг/мл, при чувствительности - 71,7% и специфичности – 61,4%.

Таблица 3.2.6.

Диагностическая ценность градаций содержания TNF $\alpha$  в диагностике РА

Координаты кривой		
TNF $\alpha$ (пг/мл)	Чувствительность	1 - Специфичность
13,6900	0,943	0,643
14,8950	0,925	0,643
15,9250	0,906	0,643
16,2850	0,906	0,629
16,5350	0,887	0,629
17,1700	0,887	0,614
17,8650	0,868	0,614
18,3600	0,868	0,600
18,9600	0,868	0,586
19,3600	0,868	0,571
19,5500	0,868	0,557
19,9200	0,868	0,543
20,2200	0,868	0,529
20,4500	0,849	0,529
21,6000	0,830	0,529
23,1500	0,830	0,514
23,9250	0,830	0,500
24,9250	0,830	0,486
25,9200	0,830	0,471
26,8400	0,811	0,471
27,7200	0,811	0,457
29,2000	0,811	0,443
30,5500	0,792	0,443
30,7000	0,774	0,443
31,6000	0,755	0,443
32,4500	0,755	0,429
32,5050	0,736	0,429
32,6050	0,717	0,429
33,1500	0,717	0,400
33,9000	0,717	0,386
34,4500	0,698	0,386
34,7500	0,679	0,371



**Рисунок 3.2.15. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL6 при РА и НДА (AUC=0,814).**

Для наглядности использования ROC-анализа в определении диагностической ценности показателей IL6 при РА и НДА приводится пример графического и числового отображения данного статистического. В данном исследовании AUC-ROC (рисунок 3.2.15) площадь под кривой равна 0,814, что говорит о высокой диагностической эффективности этого метода.

При построении ROC-кривой и при анализе координат кривой (таблица 3.2.7), было установлено, что в диагностике РА диагностическая значимость показателя - IL6  $\geq 12,8$  пг/мл, при чувствительности - 75,5% и специфичности – 70,0%.

Таблица 3.2.7.

## Диагностическая ценность градаций содержания ПЛ6 в диагностике РА

Координаты кривой		
ПЛ6 (пг/мл)	Чувствительность	1 - Специфичность
8,8000	1,000	0,586
9,1500	0,981	0,571
9,5000	0,981	0,557
9,6200	0,981	0,514
9,7200	0,981	0,500
10,0950	0,943	0,500
10,5950	0,925	0,500
10,9400	0,925	0,471
11,1100	0,925	0,457
11,1700	0,925	0,443
11,2350	0,906	0,443
11,3350	0,906	0,429
11,4500	0,906	0,414
11,5500	0,887	0,371
11,7000	0,868	0,343
11,8900	0,849	0,343
12,0400	0,849	0,329
12,2500	0,830	0,329
12,4250	0,811	0,329
12,4750	0,792	0,329
12,5500	0,792	0,314
12,6250	0,774	0,314
<b>12,7750</b>	<b>0,755</b>	<b>0,300</b>
13,0000	0,736	0,300
13,1050	0,717	0,286
13,1550	0,717	0,271
13,3000	0,698	0,257
13,4500	0,679	0,243
13,5500	0,679	0,214
13,6500	0,660	0,214

Анализ ROC-кривых, проведенный с целью определения диагностической значимости определения показателей цитокинового профиля в диагностике РА, НДА показал (таблица 3.2.8), что высокой чувствительностью и относительно высокой специфичностью в диагностике РА обладали определение уровня  $TNF\alpha \geq 33,9$  пг/мл,  $IL6 \geq 12,8$  пг/мл.

**Таблица 3.2.8.**

**Итоговая таблица ROC-анализа параметров гуморального иммунитета и цитокинового профиля при РА**

№	Показатели	Диагностическое значение	AUC	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
1	$TNF\alpha$ (пг/мл)	$\geq 33,9$	0,733	71,7	61,4
2	$IL6$ (пг/мл)	$\geq 12,8$	0,814	75,5	70,0

Таким образом, установленное высокое значение площади AUC во всех вышеприведенных параметрах, доказывает высокую диагностическую значимость определения данных параметров цитокинового профиля в диагностике РА.

**Таблица 3.2.9.**

**Сравнительная характеристика диагностических диапазонов  $TNF\alpha$ ,  $IL6$  у пациентов I-II групп**

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
$TNF\alpha \geq 33,9$ (пг/мл)	38	71,7	26	52,0	4,24	0,039	2,34	1,03	5,29
$IL6 \geq 12,8$ (пг/мл)	40	75,5	21	42,0	11,94	0,001	4,25	1,83	9,85

После определения диагностической значимости определения показателей цитокинового профиля в диагностике РА, НДА, было проведено сравнительное исследование показателей  $TNF\alpha$ ,  $IL6$  у пациентов I-II групп (таблица 3.2.9). Как видно из таблицы, у пациентов с РА наблюдалась значимо большая частота встречаемости  $TNF\alpha \geq 33,9$  ( $\chi^2=4,24$ ;  $P=0,039$ ;

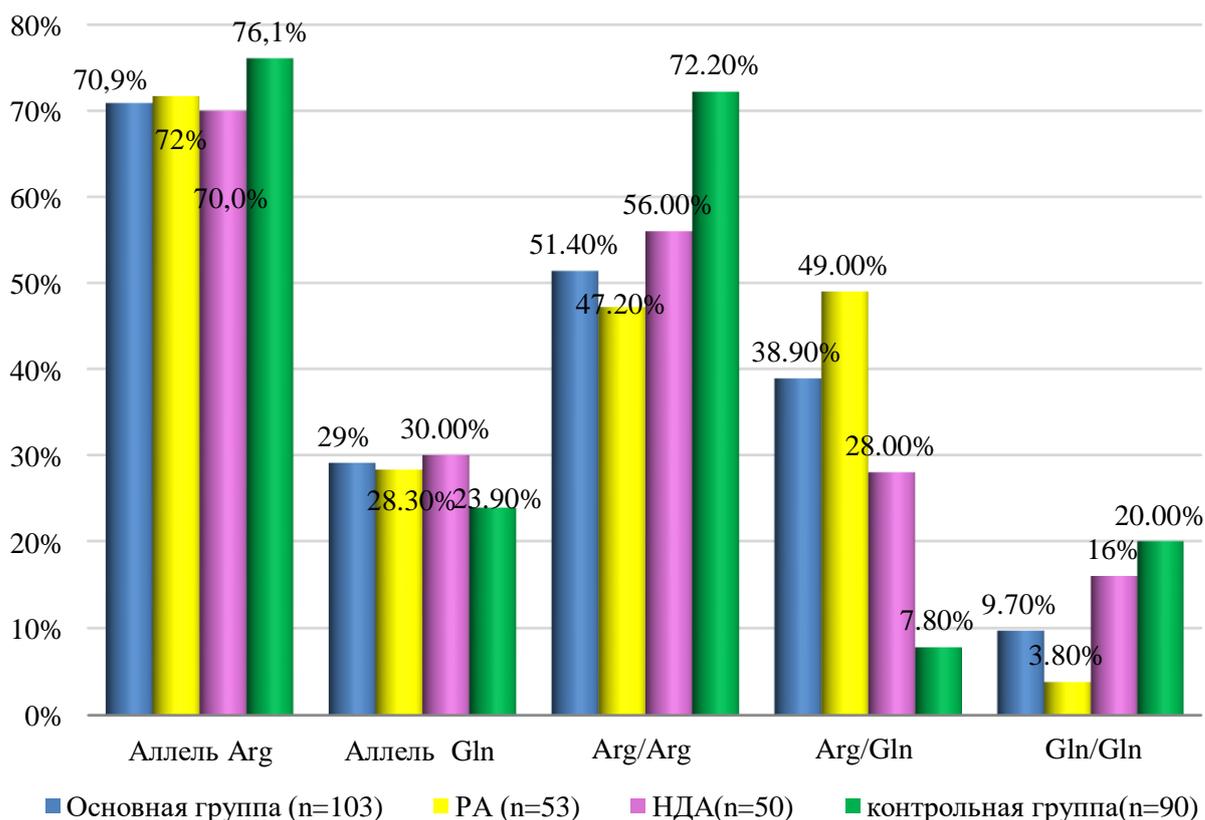
OR=2,34; CI 95%: 1,03-5,29) и IL6  $\geq$ 12,8 ( $\chi^2=11,94$ ; P=0,001; OR=4,25; CI 95%: 1,83-9,85), что доказывает высокую диагностическую точность и специфичность данных показателей при РА и НДА.

Резюме. Таким образом, проведенное исследование позволило установить высокую оценку согласно шкалам DAS28, ВАШ (P<0,001), повышение уровня РФ, СРБ, фибриногена, АСЛО, АЦЦП (P<0,001; P<0,01) в сравнении с НДА, что соотносится с тяжестью течения заболевания. В ходе работы определен диапазон уровня TNF $\alpha$  ( $\geq$ 33,9 пг/мл) и IL6 ( $\geq$ 12,8 пг/мл), обладающий высокой чувствительностью (Se=71,7-75,5%) и специфичностью (Sp=61,4-70,0%) в диагностике ревматоидного артрита. У пациентов с РА и НДА выявлена высокая прямая корреляционная зависимость (r=0,761-0,977; P<0,05) между показателями TNF $\alpha$ , IL6 и длительностью заболевания, ВАШ, DAS28, СОЭ, РФ, СРБ, фибриногеном, АЦЦП, что позволяет использовать их в мониторинге активности заболевания.

## ГЛАВА IV. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО АРТРИТА

### §4.1. Характеристика генетических маркёров ревматоидного и недифференцированного артрита.

Проведенное генетическое обследование полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2, показало (рис. 4.1.1), что у обследованных наблюдались относительно схожие частотные характеристики аллелей Arg, Gln. Так у пациентов с РА и НДА частота обнаружения аллели Arg составляла 70,0-71,7%, что было незначительно реже в сравнении с обследованными контрольной группы (76,1%).



**Рисунок 4.1.1. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 в группах пациентов и контроля.**

Сравнительная характеристика полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 у пациентов с РА и НДА, показала (таблица 4.1.1), что у обследованных

не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей Arg( $\chi^2=0,07$ ;P=0,789; OR=1,09; CI: 0,60-1,98),Gln( $\chi^2=0,07$ ;P=0,789; OR=0,92; CI: 0,50-1,68). Однако, несмотря на схожесть в распределении аллелей, наблюдались значимые различия в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма Arg/Gln в сравнении с обследованными из 2 группы ( $\chi^2=4,80$ ;P=0,028; OR=2,48; CI: 1,09-5,62), при этом у пациентов с РА значимо чаще встречался генотип Gln/Gln( $\chi^2=4,39$ ;P=0,036; OR=0,21; CI: 0,04-1,02). Таким образом, проведенное исследование позволило установить Arg/Gln гена TLR в качестве предрасполагающего к возникновению РА генотипов, а гомозиготный Arg/Gln гена TLR в качестве протективного к развитию РА генотипа у больных НДА.

**Таблица 4.1.1**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 в I и II группах**

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
Arg	76	71,7	70	70,0	0,07	0,789	1,09	0,60	1,98
Gln	30	28,3	30	30,0	0,07	0,789	0,92	0,50	1,68
Arg/Arg	25	47,2	28	56,0	0,80	0,370	0,70	0,32	1,52
Arg/Gln	26	49,0	14	28,0	4,80	0,028	2,48	1,09	5,62
Gln/Gln	2	3,8	8	16,0	4,39	0,036	0,21	0,04	1,02

**Примечание:**  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Сравнительная характеристика полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 у пациентов с РА и наблюдаемых из контрольной группы, показала (таблица 4.1.2), что у обследованных не наблюдалось статистически значимых

различий в частоте аллелей Arg ( $\chi^2=0,68$ ;  $P=0,408$ ;  $OR=0,80$ ;  $CI: 0,46-1,37$ ), Gln ( $\chi^2=0,68$ ;  $P=0,408$ ;  $OR=1,26$ ;  $CI: 0,73-2,17$ ).

Однако, несмотря на схожесть в распределении аллелей, наблюдались значимые различия в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма Arg/Gln в сравнении с обследованными из контрольной группы ( $\chi^2=32,02$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=11,42$ ;  $CI: 4,46-29,25$ ), при этом в контрольной группе значимо чаще встречался генотип Arg/Arg ( $\chi^2=8,98$ ;  $P=0,003$ ;  $OR=0,34$ ;  $CI: 0,17-0,70$ ) и Gln/Gln ( $\chi^2=7,30$ ;  $P=0,007$ ;  $OR=0,16$ ;  $CI: 0,03-0,71$ ). Таким образом, проведенное исследование позволило установить Arg/Arg и Gln/Gln гена TLR в качестве протективных к возникновению РА генотипов, а гетерозиготный Arg/Gln гена TLR в качестве предрасполагающего к РА генотипа.

**Таблица 4.1.2**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 в I и контрольной группах**

Показатель	1 гр (n=53)		Контр.гр (n=90)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
Arg	76	71,7	137	76,1	0,68	0,408	0,80	0,46	1,37
Gln	30	28,3	43	23,9	0,68	0,408	1,26	0,73	2,17
Arg/Arg	25	47,2	65	72,2	8,98	0,003	0,34	0,17	0,70
Arg/Gln	26	49,0	7	7,8	32,02	<0,001	11,42	4,46	29,25
Gln/Gln	2	3,8	18	20,0	7,30	0,007	0,16	0,03	0,71

*Примечание:*  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Сравнительная характеристика полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 у пациентов с НДА и наблюдаемых из контрольной группы, показала (таблица 4.1.3), что у обследованных не наблюдалось статистически

значимых различий в частоте аллелей Arg ( $\chi^2=1,25; P=0,264; OR=0,73; CI: 0,42-1,27$ ), Gln ( $\chi^2=1,25; P=0,264; OR=1,37; CI: 0,79-2,36$ ).

Наблюдались значимые различия в частоте распределения генотипов, так у пациентов с НДА значимо чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма Arg/Gln в сравнении с обследованными из контрольной группы ( $\chi^2=10,31; P=0,001; OR=4,61; CI: 1,72-12,39$ ), при этом в контрольной группе чаще встречался генотипы, но без значимых различий Arg/Arg, ( $\chi^2=3,79; P=0,051; OR=0,49; CI: 0,25-1,01$ ) и Gln/Gln ( $\chi^2=0,34; P=0,56; OR=0,76; CI: 0,30-1,90$ ). Таким образом, проведенное исследование позволило установить гетерозиготный Arg/Gln гена TLR в качестве предрасполагающего к НДА генотипа.

**Таблица 4.1.3**

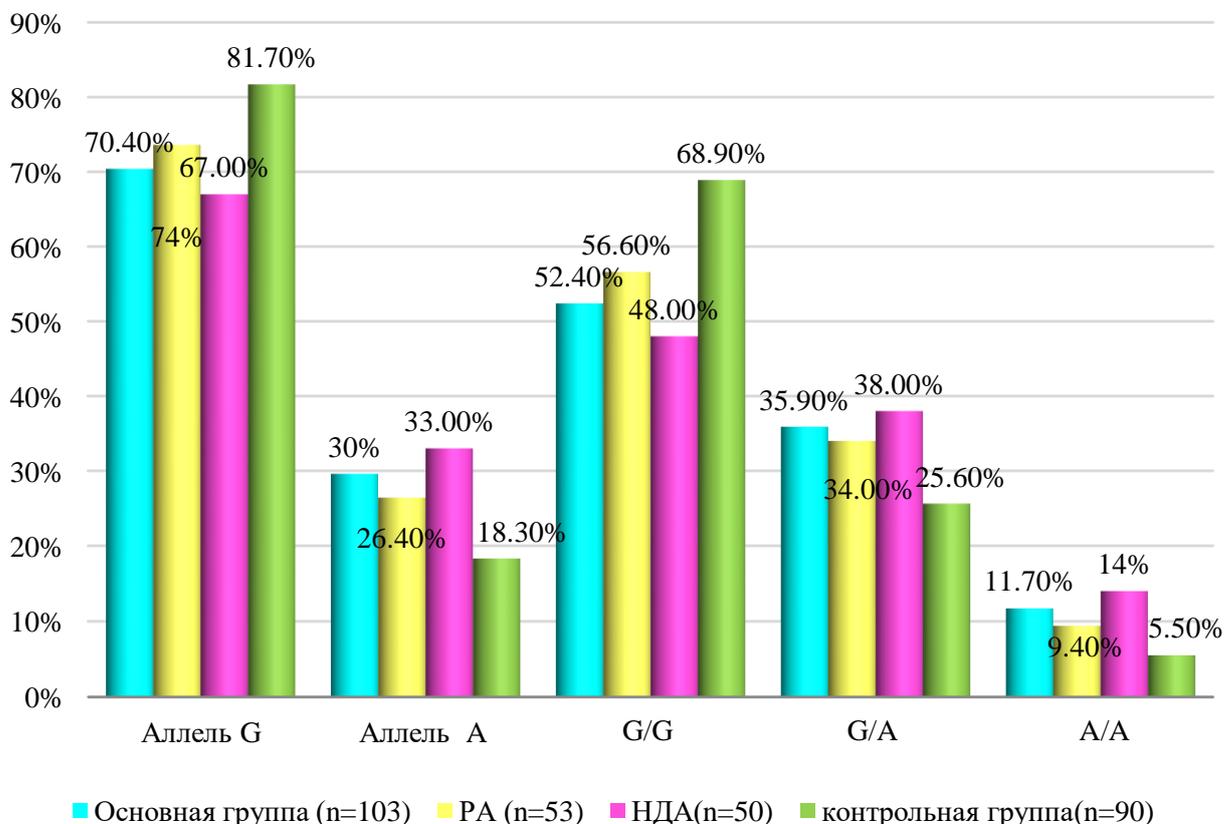
**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 во II и контрольной группах**

Показатель	2 гр (n=50)		Контр.гр (n=90)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
Arg	70	70,0	137	76,1	1,25	0,264	0,73	0,42	1,27
Gln	30	30,0	43	23,9	1,25	0,264	1,37	0,79	2,36
Arg/Arg	28	56,0	65	72,2	3,79	0,051	0,49	0,24	1,01
Arg/Gln	14	28,0	7	7,8	10,31	0,001	4,61	1,72	12,39
Gln/Gln	8	16,0	18	20,0	0,34	0,560	0,76	0,30	1,90

*Примечание:  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона*

Проведенное генетическое обследование полиморфизма G-197A в гене IL17A, показало (рис. 4.1.2), что у обследованных наблюдались относительно схожие частотные характеристики аллелей G, A. Так у пациентов с РА и НДА частота обнаружения аллели Arg составляла 67,0-

73,6%, что было значимо реже в сравнении с обследованными контрольной группы (81,7%).



**Рисунок 4.1.2. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G-197A в гене IL17A в группах пациентов и контроля**

Исследование полиморфизма G-197A в гене IL17A у пациентов с РА и НДА, показало (таблица 4.1.4), что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей G ( $\chi^2=1,07; P=0,301; OR=1,37; CI: 0,75-2,50$ ), A ( $\chi^2=1,07; P=0,301; OR=0,73; CI: 0,40-1,33$ ). Схожесть в распределении аллелей, также повлияла и на частоту распределения генотипов, так у пациентов с РА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G, при этом не было статистически выявленных различий в сравнении с обследованными из 2 группы ( $\chi^2=0,76; P=0,382; OR=1,41; CI: 0,65-3,07$ ), аналогичная ситуация отмечалась и при сравнительном анализе G/A ( $\chi^2=0,18; P=0,669; OR=0,84; CI: 0,37-1,88$ ) и A/A ( $\chi^2=0,52; P=0,470; OR=0,64; CI: 0,19-2,17$ ).

Таблица 4.1.4

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов  
полиморфизма G-197A в гене IL17A в I и II группах**

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
G	78	73,6	67	67,0	1,07	0,301	1,37	0,75	2,50
A	28	26,4	33	33,0	1,07	0,301	0,73	0,40	1,33
G/G	30	56,6	24	48,0	0,76	0,382	1,41	0,65	3,07
G/A	18	34,0	19	38,0	0,18	0,669	0,84	0,37	1,88
A/A	5	9,4	7	14,0	0,52	0,470	0,64	0,19	2,17

*Примечание:*  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Сравнительная характеристика полиморфизма G-197A в гене IL17A у пациентов с РА и наблюдаемых из контрольной группы, показала (таблица 4.1.5), что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей G ( $\chi^2=2,60$ ; P=0,107; OR=0,63; CI: 0,35-1,11) и A ( $\chi^2=2,60$ ; P=0,107; OR=1,60; CI: 0,90-2,84). Отсутствие значимых различий в распределении аллелей, также наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма G/A, однако в сравнении с обследованными из контрольной группы статистически значимых различий не было обнаружено ( $\chi^2=1,15$ ; P=0,283; OR=1,50; CI: 0,71-3,14), такая же закономерность наблюдалась при сравнительном анализе гомозиготных генотипов G/G ( $\chi^2=2,19$ ; P=0,139; OR=0,59; CI: 0,29-1,19) и A/A ( $\chi^2=0,77$ ; P=0,380; OR=1,77; CI: 0,49-6,43). Таким образом, в проведенном исследовании было установлено протективных и предрасполагающих к возникновению РА аллелей и генотипов.

Таблица 4.1.5

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов  
полиморфизма G-197A в гене IL17A в I и контрольной группах**

Показатель	I гр (n=53)		Контр. гр (n=90)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
G	78	73,6	147	81,7	2,60	0,107	0,63	0,35	1,11
A	28	26,4	33	18,3	2,60	0,107	1,60	0,90	2,84
G/G	30	56,6	62	68,9	2,19	0,139	0,59	0,29	1,19
G/A	18	34,0	23	25,6	1,15	0,283	1,50	0,71	3,14
A/A	5	9,4	5	5,5	0,77	0,380	1,77	0,49	6,43

*Примечание:*  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Изучение характеристика полиморфизма G-197A в гене IL17A у пациентов с НДА и наблюдаемых из контрольной группы, показала (таблица 4.1.6), что у обследованных отмечались статистически значимые различие в частоте аллелей G ( $\chi^2=7,68; P=0,006; OR=0,46; CI: 0,26-0,80$ ) и A ( $\chi^2=7,68; P=0,006; OR=2,19; CI: 1,25-3,85$ ). Сравнительный анализ в частоте распределения генотипов, показал, что пациентов с НДА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G в сравнении с обследованными из контрольной группы, что подтверждалось статистически значимыми различиями ( $\chi^2=5,92; P=0,015; OR=0,42; CI: 0,20-0,85$ ), однако при сравнительном анализе гомозиготных генотипов A/A ( $\chi^2=2,92; P=0,087; OR=2,77; CI: 0,83-9,23$ ) и гетерозиготных G/A ( $\chi^2=2,37; P=0,124; OR=1,79; CI: 0,85-3,75$ ) значимых различий обнаружено не было. Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель G и гомозиготный генотип G/G гена IL17A в качестве протективного к НДА генетическим факторам, а также аллель A гена IL17A в качестве предрасполагающего к НДА фактору.

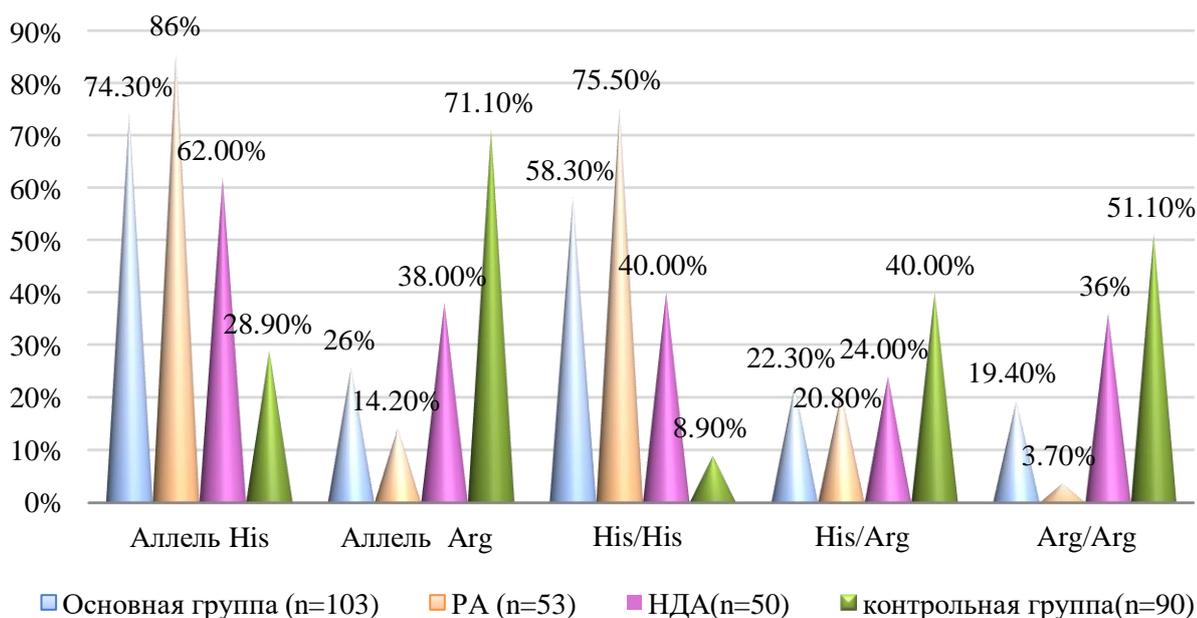
**Таблица 4.1.6**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма G-197A в гене IL17A во II и контрольной группах**

Показатель	2 гр (n=50)		Контр. гр (n=90)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
G	67	67,0	147	81,7	7,68	0,006	0,46	0,26	0,80
A	33	33,0	33	18,3	7,68	0,006	2,19	1,25	3,85
G/G	24	48,0	62	68,9	5,92	0,015	0,42	0,20	0,85
G/A	19	38,0	23	25,6	2,37	0,124	1,79	0,85	3,75
A/A	7	14,0	5	5,5	2,92	0,087	2,77	0,83	9,23

*Примечание:  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона*

Проведенное генетическое обследование полиморфизма His/Arg в гене IL17F, показало (рис. 4.1.3), что у обследованных наблюдались различия в частоте распределения аллелей His, Arg. Так у пациентов с РА и НДА частота обнаружения аллели His составляла 62,0-85,8%, что было значительно чаще в сравнении с обследованными контрольной группы (28,9%).



**Рисунок 4.1.3. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма His/Arg в гене IL17F в группах пациентов и контроля**

Сравнительная характеристика полиморфизма His/Arg в гене IL17Fy пациентов с РА и НДА, показала (таблица 4.1.7), что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель His встречалась значимо чаще ( $\chi^2=15,32; P<0,001; OR=3,72; CI: 1,89-7,33$ ), а аллель Arg значимо реже ( $\chi^2=15,32; P<0,001; OR=0,27; CI: 0,14-0,53$ ) у больных РА в сравнении с больными НДА. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма His/His в сравнении с обследованными из 2 группы ( $\chi^2=13,31; P<0,001; OR=4,62; CI: 1,99-10,73$ ), при этом у пациентов с НДА значимо чаще встречался генотип Arg/Arg ( $\chi^2=17,08; P<0,001; OR=0,07; CI: 0,02-0,32$ ). Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель His и гомозиготный генотип His/His гена IL17F в качестве предрасполагающих к развитию РА генетическим факторам у пациентов с НДА, а также определить значимость аллеля Arg и гомозиготного генотипа Arg/Arg гена IL17F в качестве протективных к развитию РА факторам у больных с НДА.

**Таблица 4.1.7**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма His/Arg в гене IL17F в I и II группах**

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
His	91	85,8	62	62,0	15,32	<0,001	3,72	1,89	7,33
Arg	15	14,2	38	38,0	15,32	<0,001	0,27	0,14	0,53
His/His	40	75,5	20	40,0	13,31	<0,001	4,62	1,99	10,73
His/Arg	11	20,8	12	24,0	0,16	0,693	0,83	0,33	2,10
Arg/Arg	2	3,7	18	36,0	17,08	<0,001	0,07	0,02	0,32

**Примечание:**  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Изучение полиморфизма His/Arg в гене IL17F у пациентов с РА и наблюдаемых из контрольной группы, показала (таблица 4.1.8), что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель His встречалась значимо чаще ( $\chi^2=85,58; P<0,001; OR=14,93; CI: 7,92-28,16$ ), а аллель Arg значимо реже ( $\chi^2=85,58; P<0,001; OR=0,07; CI: 0,04-0,13$ ) у больных РА в сравнении с контрольной группой. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма His/His в сравнении с обследованными из контрольной группы ( $\chi^2=66,32; P<0,001; OR=31,54; CI: 12,09-82,24$ ), при этом в контрольной группе значимо чаще встречался генотип His/Arg ( $\chi^2=5,60; P=0,018; OR=0,39; CI: 0,18-0,86$ ) и Arg/Arg ( $\chi^2=33,52; P<0,001; OR=0,04; CI: 0,01-0,16$ ). Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель His и гомозиготный генотип His/His гена IL17F в качестве предрасполагающих к развитию РА генетическим факторам, а также определить значимость аллеля Arg, гомозиготного генотипа Arg/Arg и гетерозиготного генотипа His/Arg гена IL17F в качестве протективных к развитию РА факторам.

**Таблица 4.1.8**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма His/Arg в гене IL17F в I и контрольной группах**

Показатель	1 гр (n=53)		Контр. гр (n=90)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
His	91	85,8	52	28,9	86,58	<0,001	14,93	7,92	28,16
Arg	15	14,2	128	71,1	86,58	<0,001	0,07	0,04	0,13
His/His	40	75,5	8	8,9	66,32	<0,001	31,54	12,09	82,24
His/Arg	11	20,8	36	40,0	5,60	0,018	0,39	0,18	0,86
Arg/Arg	2	3,7	46	51,1	33,52	<0,001	0,04	0,01	0,16

**Примечание:**  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Изучение полиморфизма His/Arg в гене IL17F у пациентов с НДА и наблюдаемых из контрольной группы, показало (таблица 4.1.9), что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель His встречалась значимо чаще ( $\chi^2=29,20; P<0,001; OR=4,02; CI: 2,40-6,73$ ), а аллель Arg значимо реже ( $\chi^2=29,20; P<0,001; OR=0,25; CI: 0,15-0,42$ ) у больных НДА в сравнении с контрольной группой. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с НДА значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма His/His в сравнении с обследованными из контрольной группы ( $\chi^2=19,44; P<0,001; OR=6,83; CI: 2,72-17,15$ ), при этом в контрольной группе чаще встречались генотипы His/Arg ( $\chi^2=3,65; P=0,056; OR=0,47; CI: 0,22-1,03$ ) и Arg/Arg ( $\chi^2=2,96; P=0,085; OR=0,54; CI: 0,26-1,09$ ), однако статистически значимых различий выявлено не было. Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель His и гомозиготный генотип His/His гена IL17 F в качестве предрасполагающих к развитию НДА генетическим факторам, а также определить значимость аллеля Arg гена IL17F в качестве протективных к развитию НДА факторам.

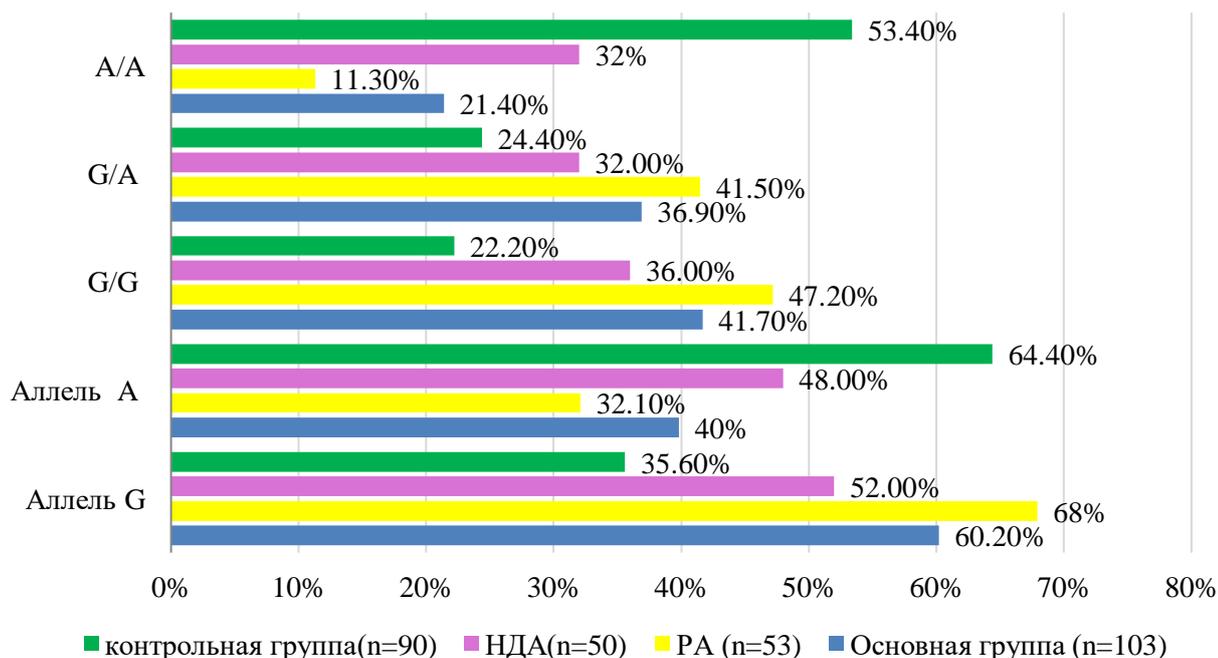
**Таблица 4.1.9**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма His/Arg в гене IL17F во II и контрольной группах**

Показатель	2 гр (n=50)		Контр. гр (n=90)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
His	62	62,0	52	28,9	29,20	<0,001	4,02	2,40	6,73
Arg	38	38,0	128	71,1	29,20	<0,001	0,25	0,15	0,42
His/His	20	40,0	8	8,9	19,44	<0,001	6,83	2,72	17,15
His/Arg	12	24,0	36	40,0	3,65	0,056	0,47	0,22	1,03
Arg/Arg	18	36,0	46	51,1	2,96	0,085	0,54	0,26	1,09

**Примечание:**  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Проведенное генетическое обследование полиморфизма полиморфизма G/A в гене IL 23, показало (рис 4.1.4), что у обследованных наблюдались различия в частотных характеристиках аллелей G, A. Так у пациентов с РА и НДА частота обнаружения аллели G составляла 52,0-67,9%, что было значительно больше в сравнении с обследованными контрольной группы (35,6%).



**Рисунок 4.1.4. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G/A в гене IL 23 в группах пациентов и контроля**

Анализ полиморфизма G/A в гене IL 23 у пациентов с РА и НДА, показал (таблица 4.1.10), что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель G встречалась значимо чаще ( $\chi^2=5,45; P=0,020; OR=1,95; CI: 1,11-3,44$ ), а аллель А значимо реже ( $\chi^2=5,45; P=0,020; OR=0,51; CI: 0,29-0,90$ ) у больных РА в сравнении с больными НДА. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G ( $\chi^2=1,32; P=0,251; OR=1,59; CI: 0,72-3,50$ ) и гетерозиготный G/A ( $\chi^2=1,00; P=0,317; OR=1,51; CI: 0,67-3,38$ ) в сравнении с обследованными из 2 группы, однако статистически значимых различий обнаружено не было. При этом у пациентов с НДА значимо чаще встречался

генотип A/A ( $\chi^2=6,55$ ;  $P=0,010$ ;  $OR=0,27$ ;  $CI: 0,10-0,77$ ). Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель G гена IL 23 в качестве предрасполагающих к развитию РА генетическим факторам у пациентов с НДА, а также определить значимость аллеля A и гомозиготного генотипа A/A гена IL 23 в качестве протективных к развитию РА факторам у больных с НДА.

**Таблица 4.1.10**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма G/A в гене IL 23 в I и II группах**

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
G	72	67,9	52	52,0	5,45	0,020	1,95	1,11	3,44
A	34	32,1	48	48,0	5,45	0,020	0,51	0,29	0,90
G/G	25	47,2	18	36,0	1,32	0,251	1,59	0,72	3,50
G/A	22	41,5	16	32,0	1,00	0,317	1,51	0,67	3,38
A/A	6	11,3	16	32,0	6,55	0,010	0,27	0,10	0,77

*Примечание:*  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Исследование полиморфизма G/A в гене IL 23 у пациентов с РА и наблюдаемых из контрольной группы, показало (таблица 4.1.11), что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель G встречалась значимо чаще ( $\chi^2=28,03$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=3,84$ ;  $CI: 2,31-6,39$ ), а аллель A значимо реже ( $\chi^2=28,03$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=0,26$ ;  $CI: 0,16-0,43$ ) у больных РА в сравнении с контрольной группой. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G ( $\chi^2=9,63$ ;  $P=0,002$ ;  $OR=3,13$ ;  $CI: 1,50-6,51$ ) гетерозиготный тип полиморфизма G/A ( $\chi^2=4,56$ ;  $P=0,033$ ;  $OR=2,19$ ;  $CI: 1,06-4,54$ ) в сравнении с обследованными из контрольной группы. В контрольной группе значимо

чаще встречался генотип А/А( $\chi^2=25,05$ ;  $P<0,001$ ;  $OR=0,11$ ;  $CI: 0,04-0,29$ ) в сравнении с I группой. Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель G и генотипы G/G, G/A гена IL 23 в качестве предрасполагающих к развитию РА генетическим факторам, а также определить значимость аллеля А, гомозиготного генотипа Arg/Arg гена IL 23 в качестве протективных к развитию РА факторам.

**Таблица 4.1.11**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма G/A в гене IL 23 в I и контрольной группах**

Показатель	I гр (n=53)		Контр. гр (n=90)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
G	72	67,9	64	35,6	28,03	<0,001	3,84	2,31	6,39
A	34	32,1	116	64,4	28,03	<0,001	0,26	0,16	0,43
G/G	25	47,2	20	22,2	9,63	0,002	3,13	1,50	6,51
G/A	22	41,5	22	24,4	4,56	0,033	2,19	1,06	4,54
A/A	6	11,3	48	53,4	25,05	<0,001	0,11	0,04	0,29

*Примечание:  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона*

Сравнительная характеристика полиморфизма G/A в гене IL 23 у пациентов с НДА и наблюдаемых из контрольной группы, показала (таблица 4.1.12), что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель G встречалась значимо чаще( $\chi^2=7,16$ ;  $P=0,007$ ;  $OR=1,96$ ;  $CI: 1,19-3,23$ ), а аллель А значимо реже ( $\chi^2=7,16$ ;  $P=0,007$ ;  $OR=0,51$ ;  $CI: 0,31-0,84$ ) у больных НДА в сравнении с контрольной группой. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с НДА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G( $\chi^2=3,09$ ;  $P=0,079$ ;  $OR=1,97$ ;  $CI: 0,92-4,22$ ) и гетерозиготный тип полиморфизма G/A( $\chi^2=0,93$ ;  $P=0,335$ ;  $OR=1,45$ ;  $CI: 0,68-3,12$ ) в сравнении с обследованными из контрольной группы, однако различия были

статистически незначимыми. В контрольной группе значимо чаще встречался генотип А/А ( $\chi^2=5,89; P=0,015; OR=0,41; CI: 0,20-0,85$ ) в сравнении со II группой. Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель G гена IL 23 в качестве предрасполагающих к развитию НДА генетическим факторам, а также определить значимость аллеля А гена и генотипа А/А гена IL 23 в качестве протективных к развитию НДА факторам.

**Таблица 4.1.12**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма G/A в гене IL 23 во II и контрольной группах**

Показатель	2 гр (n=50)		Контр. гр (n=90)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
G	52	52,0	64	35,6	7,16	0,007	1,96	1,19	3,23
A	48	48,0	116	64,4	7,16	0,007	0,51	0,31	0,84
G/G	18	36,0	20	22,2	3,09	0,079	1,97	0,92	4,22
G/A	16	32,0	22	24,4	0,93	0,335	1,45	0,68	3,12
A/A	16	32,0	48	53,4	5,89	0,015	0,41	0,20	0,85

*Примечание:  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона*

**§4.2. Шкала дифференцирования РА и НДА**

По результатам сравнительного анализа молекулярно-генетического обследования пациентов I-II и контрольной групп, была составлена карта предрасполагающих и протективных к развитию РА, НДА генетических факторов (Таблица 4.2.1). Использование карты позволит унифицировать интерпретацию генетических данных при РА и НДА, а также улучшит персонализированный подход к диагностике заболеваний.

Таблица 4.2.1

**Карта предрасполагающих и протективных к развитию РА, НДА  
генетических факторов**

Критерии	Arg753Gln в гене TLR2	G-197A в гене IL17A	His/Arg в гене IL17F	G/A в гене IL 23
Предрасполагающие к РА аллели и генотипы	Arg/Gln	не обнаружено	His, His/His	G, G/G, G/A
Протективные к РА аллели и генотипы	Arg/Arg, Gln/Gln	не обнаружено	Arg, Arg/Arg, His/Arg	A, A/A
Предрасполагающие к НДА аллели и генотипы	Arg/Gln	A	His, His/His	G
Протективные к НДА аллели и генотипы	не обнаружено	G, G/G	Arg	A, A/A

Проведенное сравнительное обследование пациентов с РА и НДА позволило выделить ряд критериев, обладающих отличительной и разграничительной характеристикой (таблица 4.2.2).

В результате проведённых комплексных исследований у пациентов I-II групп, была разработана шкала дифференцирования РА и НДА (таблица 4.2.3), составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности.

Таблица 4.2.2

## Основные факторы дифференцирования РА и НДА

	Показа-тель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
		абс.	%	абс.	%					
	ФК 3ст.	39	73,6	1	2,0	55,50	<0,001	136,50	17,19	1083
	Полиар-трит	49	92,5	30	60,0	15,16	<0,001	8,17	2,55	26,20
	Зрентген-стадия заболевания	35	66,0	1	2,0	46,41	<0,001	95,28	12,14	747,5
4	Ревматоид-ные узелки	23	43,4	3	6,0	19,07	<0,001	12,01	3,31	43,52
5	Полинейроп-атия	14	26,4	3	6,0	7,78	0,005	5,62	1,51	21,00
6	Кожный васкулит	11	20,8	3	6,0	4,77	0,029	4,10	1,07	15,71
7	TNF $\alpha$ $\geq$ 33,9 (пг/мл)	38	71,7	26	52,0	4,24	0,039	2,34	1,03	5,29
8	IL6 $\geq$ 12,8 (пг/мл)	40	75,5	21	42,0	11,94	0,001	4,25	1,83	9,85
9	Генотип Arg753GlnT LR 2	26	49,0	14	28,0	4,80	0,028	2,48	1,09	5,62
10	Аллель HisIL17F	91	85,8	62	62,0	15,32	<0,001	3,72	1,89	7,33
11	Генотип His/HisIL17 F	40	75,5	20	40,0	13,31	<0,001	4,62	1,99	10,73
12	Аллель GIL 23	72	67,9	52	52,0	5,45	0,020	1,95	1,11	3,44

**Примечание:**  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Критериями включения являлись проведённые ранее исследования у обследованных групп больных, условиями выборки являлась достоверная значимость показателя по  $\chi^2 > 3,86$ ,  $OR > 1,5$ , нижняя граница ДИ 95%  $> 1,01$  и  $P < 0,05$ , на основании которых выбрано 12 факторов. Выбранный фактор в зависимости от значений ранжировался: при  $OR$  в интервале от 1,5 до 3,0 - был равен 1 балл,  $OR$  в диапазоне от 3,01 до 5,0 - 2 балла,  $OR$  в диапазоне от 5,01 до 10 - 3 балла,  $OR > 10$  - 4 балла, максимальная сумма может достичь 31 балла.

**Таблица 4.2.3**

**Шкала дифференцирования НДА и РА**

№	Наличие критерия	OR	баллы
1.	ФК 3ст.	136,50	4
2.	Полиартрит	8,17	3
3.	3 рентгенологическая стадия заболевания	95,28	4
4.	Ревматоидные узелки	12,01	4
5.	Полинейропатия	5,62	3
6.	Кожный васкулит	4,10	2
7.	$TNF\alpha \geq 33,9$ (пг/мл)	2,34	1
8.	$IL6 \geq 12,8$ (пг/мл)	4,25	2
9.	Генотип Arg753Gln TLR 2	2,48	1
10.	Аллель His IL17F	3,72	2
11.	Генотип His/His IL17F	4,62	2
12.	Аллель G IL 23	1,95	1
Максимальная сумма баллов:			31

Для использования шкалы, оценивают каждый из представленных 12 критериев шкалы, затем суммируются полученные баллы и результат интерпретируется согласно заключению и рекомендации по введению больных (Таблица 4.2.4). Использование шкалы позволит проводить раннюю диагностику РА, уменьшит число трансформаций НДА в РА, что в итоге приведет к улучшению качества жизни, снижению уровня инвалидизации.

## Интерпретация шкалы дифференцирования НДА и РА

Сумма баллов	Заключение
0-5 баллов	Низкий риск трансформации недифференцированного артрита в ревматоидный артрит
6-10 баллов	Средний риск трансформации недифференцированного артрита в ревматоидный артрит
11-15 баллов	Высокий риск трансформации недифференцированного артрита в ревматоидный артрит
> 15 баллов	Очень высокий риск трансформации недифференцированного артрита в ревматоидный артрит

**Резюме.** Таким образом, проведенное исследование, описанное в настоящей главе позволило выявить основные генетические маркеры влияющие на развитие РА и НДА. По результатам сравнительного анализа молекулярно-генетического обследования, была составлена карта предрасполагающих и протективных к развитию РА, НДА генетических факторов. Использование карты позволит унифицировать интерпретацию генетических данных при РА и НДА, а также улучшит персонафицированный подход к диагностике заболеваний.

В результате проведённых комплексных исследований, была разработана шкала дифференцирования РА и НДА, составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности. Использование шкалы позволит проводить раннюю диагностику РА, уменьшит число трансформаций НДА в РА, что в итоге приведет к улучшению качества жизни, снижению уровня инвалидизации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [10].

Первые симптомы РА обычно появляются в виде НДА на четвертом или пятом десятилетии жизни, но могут возникнуть в любом возрасте. Клинический диагноз РА основывается на выявлении четырех из семи характерных признаков и симптомов заболевания: утренняя скованность суставов длительностью более 1 ч, воспаление, возникающее как минимум в трех суставах, артрит кистей, симметричность поражения суставов, ревматоидные узелки, обнаружение РФ и АЦЦП в сыворотке крови и в синовиальных жидкостях, а также изменения обнаруживаются при рентгенологическом исследовании [88].

Диагноз РА основан на классификационных критериях ACR/EULAR (2010). Критерии ACR/EULAR (2010) включали серологическое тестирование (РФ и АЦЦП). Диагностическими критериями АСРА являются наличие раннего течения заболевания и прогнозирование агрессивного течения заболевания.

Серологические показатели АЦЦП и РФ являются важным параметром, помогающим ревматологам поставить диагноз раннего РА и начать начальное лечение. Поскольку воспаление играет центральную роль в патогенезе РА, было высказано предположение и продемонстрировано, что АЦЦП может активировать иммунные клетки и повышать выработку провоспалительных цитокинов [102]. Многочисленные исследования показали, что повышенные уровни АЦЦП присутствуют при доклиническом РА, а наличие АЦЦП является высокоспецифичным для прогнозирования

будущего развития РА со специфичностью 85–95% и чувствительностью 67% [71].

Патогенез РА включает сложную сеть различных цитокинов и клеток, которые запускают пролиферацию синовиальных клеток и вызывают повреждение как хрящей, так и костей. Участие TNF $\alpha$  и IL6 занимает центральное место в патогенезе РА. Во время прогрессирования РА некоторые провоспалительные цитокины запускают сигнальную трансдукцию, связанную с РА, что приводит к привлечению врожденных и адаптивных иммунных клеток и активации синовиальных клеток. Эти системы высвобождают медиаторы воспаления, включая IL-1, IL6 и TNF $\alpha$ , что приводит к синовиальному воспалению и усугубляет прогрессирование заболевания [45].

В литературе имеются множество доказательств того, что роль молекулярно-генетических исследований в развитии и прогрессировании РА имеет важное значение. Все больше исследований, различающихся по дизайну, составу популяции, определению и размеру РА, изучают потенциальный вклад полиморфизмов TLR в восприимчивость к РА.

Рассматриваются самые последние достижения, показывающие корреляцию между некоторыми однонуклеотидными полиморфизмами или вариациями числа копий в генах TLR или в молекулах-адаптерах, участвующих в передаче сигналов TLR, и возникновением некоторых аутоиммунных состояний, в частности РА. Передача сигналов TLR была предложена в качестве критического звена между врожденным и адаптивным иммунитетом, а нарушение регуляции передачи сигналов TLR может быть связано с аутоиммунитетом. Среди членов семейства TLR TLR2 и TLR4 являются наиболее характерными членами при РА [99].

Среди сложной сети воспалительных клеток, участвующих в патогенезе РА, клетки Th17 являются ключевыми клетками, способствующие аутоиммунным процессам, разрушению суставов и ангиогенезу.

Отличительной чертой субпопуляции Th17 является продукция интерлейкинов IL17A и IL17F, которые имеют сильную гомологию, а также поверхностная экспрессия рецептора IL23 (IL23R). Таким образом, IL-17A, IL17F и IL23 могут играть важную роль в воспалении, запускаемом Т-клетками, путем активации некоторых генных продуктов, участвующих в активации, пролиферации и росте клеток, и являются важным индуктором различных цитокинов и хемокинов, которые играют решающую роль в регуляции воспалительной реакции [42].

Согласно дизайну исследования, I группу составили 53 пациента с диагнозом РА, II группу составили 50 пациентов с НДА, если на момент обследования выявлялось признаки воспалительного поражения суставов. Группу контроля составили здоровые люди (n=20), сопоставимые по полу и возрасту с больными РА и НДА. В работе был проведен сбор основных клинических и инструментальных показателей.

Для пациентов I группы было характерно встречаемость ФК более тяжелого класса в сравнении с пациентами II группы ( $P<0,001$ ), что объясняется значительно более тяжелым течением РА в сравнении с НДА, что в свою очередь приводит к ухудшению качества жизни. Интенсивность боли согласно ВАШ была также на 20% выше у пациентов с РА в сравнении с НДА, что нашло статистическое подтверждение ( $P<0,001$ ). Активность заболеваний согласно DAS28 была выше у пациентов I группы в сравнении со II группой ( $P<0,01$ ), однако разница была не столь существенной.

Тяжесть заболевания также характеризовалась продолжительностью утренней скованностью, при этом у пациентов с РА отмечался более длительный период утренней скованности в сравнении с НДА ( $P<0,01$ ). Инструментальные диагностические критерии дополнительно подтвердили сравнительно более тяжелое и негативное поражение суставов у пациентов I группы ( $P<0,001$ ).

Таким образом, проведенный анализ основных клинических и инструментальных показателей заболевания однозначно показал более тяжелое и длительное течение заболевания у пациентов РА в сравнении с пациентами с НДА.

Всем обследованным пациентам проводился комплекс стандартных лабораторных исследований, согласно утвержденным клиническим протоколам. проведен сбор основных клинических и инструментальных показателей. На момент обследования не наблюдалось значимых различий в уровне гемоглобина и СОЭ у пациентов обследованных групп ( $P > 0,5$ ;  $P > 0,1$ ). Исследование уровня ревматоидного фактора показало, что его уровень был более чем в 2 раза выше у пациентов с РА в сравнении с НДА ( $P < 0,001$ ). Уровень С-реактивного белка, фибриногена был также значимо выше у пациентов I группы в сравнении со II группой ( $P < 0,001$ ). Содержание АСЛО, АЦЩП показало более высокие значения у пациентов с РА в сравнении с НДА ( $P < 0,01$ ). Таким образом, проведенный комплекс лабораторных исследований показал, что по большинству показателей, отражающих уровень воспалительной реакции был значимо выше у пациентов с РА в сравнении с НДА, что нашло свое отражение также и в клинических проявлениях, которые были рассмотрены ранее.

Наблюдаемым из контрольной группы также был проведен ряд лабораторных исследований для последующего сравнительного анализа с основными группами обследуемых. Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у пациентов I и контрольной групп показал, что у пациентов I группы отмечался сниженный уровень гемоглобина в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,001$ ). Уровень остальных лабораторных показателей воспалительной реакции был значимо выше у пациентов с РА в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,001$ ). Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у пациентов II и контрольной групп показал, что у пациентов II группы отмечался сниженный уровень

гемоглобина в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,001$ ). Уровень остальных лабораторных показателей воспалительной реакции был значимо выше у пациентов с РА в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,001$ ).

Изучение системных и локальных клинических проявления РА и НДА показало многообразие различных проявлений заболевания. Сравнительный анализ показал, что ревматоидные узелки ( $\chi^2=19,07$ ;  $P < 0,001$ ;  $OR=12,01$ ), полинейропатия ( $\chi^2=7,78$ ;  $P=0,005$ ;  $OR=5,62$ ), кожный васкулит ( $\chi^2=4,77$ ;  $P=0,029$ ;  $OR=4,10$ ) встречались достоверно чаще у пациентов I группы в сравнении с больными II группы. При этом такие клинические проявления как синдром Шегрена ( $\chi^2=3,93$ ;  $P=0,048$ ), плеврит ( $\chi^2=2,92$ ;  $P=0,088$ ) встречались редко у пациентов с РА, не встречаясь при этом у пациентов с НДА. У большинства пациентов II группы отсутствовали какие-либо кожно-суставные проявления заболевания, что было достоверно чаще в сравнении с I группой ( $\chi^2=43,70$ ;  $P < 0,001$ ;  $OR=0,04$ ).

В работе проводилось изучение суставного синдрома РА и НДА. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с РА наиболее часто встречался 3 ФК ( $\chi^2=55,50$ ;  $P < 0,001$ ;  $OR=136,5$ ), а у пациентов с НДА 1 ФК ( $\chi^2=24,65$ ;  $P < 0,001$ ;  $OR=0,03$ ) и 2 ФК ( $\chi^2=10,64$ ;  $P=0,001$ ;  $OR=0,26$ ). Поражение суставов в подавляющем большинстве случаев протекало в виде полиартрита у пациентов I группы, что было достоверно чаще в сравнении со II группой ( $\chi^2=15,16$ ;  $P < 0,001$ ;  $OR=8,17$ ). У большинства пациентов II группы рентгенологическая стадия заболевания находилась на 1-й стадии ( $\chi^2=34,00$ ;  $P < 0,001$ ;  $OR=0,03$ ), напротив у пациентов I группы основной рентгенологической стадией заболевания была 3 стадия что было достоверно чаще в сравнении со II группой ( $\chi^2=95,28$ ;  $P < 0,001$ ;  $OR=12,14$ ).

Для определения роли цитокинового статуса в течении заболеваний, было проведено обследование уровня провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL6. Течение РА очевидно сопровождается более высоким уровнем воспалительных и аутоиммунных реакций, что нашло подтверждение в виде

значимо более высокого уровня цитокинов, так у пациентов I группы наблюдалось повышение уровня TNF $\alpha$  на 40%, а IL6 на 25% в сравнении в сравнении с пациентами II группы ( $P < 0,01$ ). Для определения значимости исследуемых провоспалительных цитокинов в диагностике РА и НДА, а также для верификации TNF $\alpha$  и IL6 в качестве диагностических критериев заболеваний, был проведен сравнительный анализ уровня TNF $\alpha$  и IL6 у наблюдаемых из группы контроля. У пациентов с РА наблюдался значимо более высокий уровень TNF $\alpha$  (в 22 раз), IL6 (в 6,5 раз) в сравнении с контролем ( $P < 0,001$ ). Подобная закономерность наблюдалась и при сравнительном изучении уровня цитокинов и у пациентов с НДА, так у наблюдаемых контрольной группы отмечался значимо более низкий уровень TNF $\alpha$  (в 17 раз), IL6 (в 5 раз) в сравнении с контролем ( $P < 0,001$ ).

С целью определения роли провоспалительных цитокинов в течении РА, НДА проведенный корреляционный анализ был отображен с постройкой корреляционного графика, уравнения диаграммы и величины аппроксимации.

Анализ корреляционных взаимодействий основных провоспалительных цитокинов и критериев мониторинга РА показал важное значение определения TNF $\alpha$  и IL6 как для диагностики и прогноза заболевания, так и для мониторинга состояния здоровья пациентов с ревматоидным артритом.

Была составлена итоговая корреляционная таблица на основе проведенных корреляционных исследований у пациентов с РА, НДА. Отмечается высокая сила прямой корреляционной зависимости у больных РА между показателями TNF $\alpha$ , IL6 и длительности заболевания, ВАШ, DAS28, Hg, СОЭ, СРБ, фибриногеном, АСЛО, АЦЦП, очень высокая сила прямой корреляционной связи между TNF $\alpha$ , IL6 и РФ, что позволяет отнести определение уровня TNF $\alpha$  и IL6 к диагностическим маркерам тяжести и активности заболевания. Также отмечается высокая сила прямой корреляционной зависимости у больных НДА между показателями TNF $\alpha$  и

длительности заболевания, ВАШ, DAS28, Hg, СОЭ, СРБ, фибриногеном, АСЛО, АЦЦП, очень высокая сила прямой корреляционной связи между TNF $\alpha$  и РФ, что позволяет отнести определение уровня TNF $\alpha$  к диагностическому маркеру тяжести и активности НДА. Проведенное корреляционное исследование показало значимость TNF $\alpha$ , IL6 в диагностике РА, НДА, а также целесообразность использования данных цитокинов в качестве мониторинга активности заболеваний.

Анализ ROC-кривых, проведенный с целью определения диагностической значимости определения показателей цитокинового профиля в диагностике РА, НДА показал, что высокой чувствительностью и относительно высокой специфичностью в диагностике РА обладали определение уровня TNF $\alpha$   $\geq 33,9$  пг/мл, IL6  $\geq 12,8$  пг/мл.

После определения диагностической значимости определения показателей цитокинового профиля в диагностике РА, НДА, было проведено сравнительное исследование показателей TNF $\alpha$ , IL6 у пациентов I-Пгрупп. Как видно из таблицы, у пациентов с РА наблюдалась значимо большая частота встречаемости TNF $\alpha$   $\geq 33,9$  ( $\chi^2=4,24$ ; P=0,039; OR=2,34; CI 95%: 1,03-5,29) и IL6  $\geq 12,8$  ( $\chi^2=11,94$ ; P=0,001; OR=4,25; CI 95%: 1,83-9,85), что доказывает диагностическую точность и специфичность данных показателей при РА и НДА.

Сравнительная характеристика полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 у пациентов с РА и НДА, показала, что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей Arg ( $\chi^2=0,07$ ; P=0,789; OR=1,09; CI: 0,60-1,98), Gln ( $\chi^2=0,07$ ; P=0,789; OR=0,92; CI: 0,50-1,68). Однако, несмотря на схожесть в распределении аллелей, наблюдались значимые различия в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма Arg/Gln в сравнении с обследованными из 2 группы ( $\chi^2=4,80$ ; P=0,028; OR=2,48; CI: 1,09-5,62), при этом у пациентов с РА значимо чаще встречался генотип

Gln/Gln( $\chi^2=4,39$ ;P=0,036; OR=0,21; CI: 0,04-1,02). Таким образом, проведенное исследование позволило установить Arg/Gln гена TLR в качестве предрасполагающего к возникновению РА генотипов, а гомозиготный Arg/Gln гена TLR в качестве протективного к развитию РА генотипа у больных НДА. Сравнительная характеристика полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 у пациентов с РА и наблюдаемых из контрольной группы, показала, что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей Arg ( $\chi^2=0,68$ ;P=0,408; OR=0,80; CI: 0,46-1,37), Gln ( $\chi^2=0,68$ ;P=0,408;OR=1,26; CI: 0,73-2,17).

Однако, несмотря на схожесть в распределении аллелей, наблюдались значимые различия в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма Arg/Gln в сравнении с обследованными из контрольной группы ( $\chi^2=32,02$ ;P<0,001; OR=11,42; CI: 4,46-29,25), при этом в контрольной группе значимо чаще встречался генотип Arg/Arg( $\chi^2=8,98$ ;P=0,003; OR=0,34; CI: 0,17-0,70) и Gln/Gln( $\chi^2=7,30$ ;P=0,007; OR=0,16; CI: 0,03-0,71). Таким образом, проведенное исследование позволило установить Arg/Arg и Gln/Gln гена TLR в качестве протективных к возникновению РА генотипов, а гетерозиготный Arg/Gln гена TLR в качестве предрасполагающего к РА генотипа.

Сравнительная характеристика полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2 у пациентов с НДА и наблюдаемых из контрольной группы, показала, что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей Arg( $\chi^2=1,25$ ;P=0,264; OR=0,73; CI: 0,42-1,27), Gln( $\chi^2=1,25$ ;P=0,264; OR=1,37; CI: 0,79-2,36). Наблюдались значимые различия в частоте распределения генотипов, так у пациентов с НДА значимо чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма Arg/Gln в сравнении с обследованными из контрольной группы ( $\chi^2=10,31$ ;P=0,001; OR=4,61; CI: 1,72-12,39), при этом в контрольной группе чаще встречался генотипы, но без значимых различий Arg/Arg, ( $\chi^2=3,79$ ;P=0,051; OR=0,49; CI: 0,25-1,01) и

Gln/Gln( $\chi^2=0,34$ ;P=0,56; OR=0,76; CI: 0,30-1,90). Таким образом, проведенное исследование позволило установить гетерозиготный Arg/Gln гена TLR в качестве предрасполагающего к НДА генотипа.

Анализ полиморфизма G-197A в гене IL17A у пациентов с РА и НДА, показал (таблица 4.1.6), что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей G( $\chi^2=1,07$ ;P=0,301; OR=1,37; CI: 0,75-2,50), A( $\chi^2=1,07$ ;P=0,301;OR=0,73; CI: 0,40-1,33). Схожесть в распределении аллелей, также повлияла и на частоту распределения генотипов, так у пациентов с РА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G, при этом не было статистически выявленных различий в сравнении с обследованными из 2 группы ( $\chi^2=0,76$ ;P=0,382; OR=1,41; CI: 0,65-3,07), аналогичная ситуация отмечалась и при сравнительном анализе G/A ( $\chi^2=0,18$ ;P=0,669; OR=0,84; CI: 0,37-1,88) и A/A( $\chi^2=0,52$ ;P=0,470; OR=0,64; CI: 0,19-2,17).

Сравнительная характеристика полиморфизма G-197A в гене IL17A у пациентов с РА и наблюдаемых из контрольной группы, показала, что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей G ( $\chi^2=2,60$ ;P=0,107; OR=0,63; CI: 0,35-1,11) и A ( $\chi^2=2,60$ ;P=0,107;OR=1,60; CI: 0,90-2,84). Отсутствие значимых различий в распределении аллелей, также наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма G/A, однако в сравнении с обследованными из контрольной группы статистически значимых различий не было обнаружено ( $\chi^2=1,15$ ;P=0,283; OR=1,50; CI: 0,71-3,14), такая же закономерность наблюдалась при сравнительном анализе гомозиготных генотипов G/G( $\chi^2=2,19$ ;P=0,139; OR=0,59; CI: 0,29-1,19) и A/A( $\chi^2=0,77$ ;P=0,380; OR=1,77; CI: 0,49-6,43). Таким образом, в проведенном исследовании не было установлено протективных и предрасполагающих к возникновению РА аллелей и генотипов.

Изучение полиморфизма G-197A в гене IL17A у пациентов с НДА и наблюдаемых из контрольной группы, показала, что у обследованных отмечались статистически значимые различия в частоте аллелей G ( $\chi^2=7,68; P=0,006; OR=0,46; CI: 0,26-0,80$ ) и A ( $\chi^2=7,68; P=0,006; OR=2,19; CI: 1,25-3,85$ ). Сравнительный анализ в частоте распределения генотипов, показал, что пациентов с НДА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G в сравнении с обследованными из контрольной группы, что подтверждалось статистически значимыми различиями ( $\chi^2=5,92; P=0,015; OR=0,42; CI: 0,20-0,85$ ), однако при сравнительном анализе гомозиготных генотипов A/A ( $\chi^2=2,92; P=0,087; OR=2,77; CI: 0,83-9,23$ ) и гетерозиготных G/A ( $\chi^2=2,37; P=0,124; OR=1,79; CI: 0,85-3,75$ ) значимых различий обнаружено не было. Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель G и гомозиготный генотип G/G гена IL17A в качестве протективного к НДА генетическим факторам, а также аллель A гена IL17A в качестве предрасполагающего к НДА фактору.

Сравнительная характеристика полиморфизма His/Arg в гене IL17F у пациентов с РА и НДА, показала, что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель His встречалась значимо чаще ( $\chi^2=15,32; P<0,001; OR=3,72; CI: 1,89-7,33$ ), а аллель Arg значимо реже ( $\chi^2=15,32; P<0,001; OR=0,27; CI: 0,14-0,53$ ) у больных РА в сравнении с больными НДА. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма His/His в сравнении с обследованными из 2 группы ( $\chi^2=13,31; P<0,001; OR=4,62; CI: 1,99-10,73$ ), при этом у пациентов с НДА значимо чаще встречался генотип Arg/Arg ( $\chi^2=17,08; P<0,001; OR=0,07; CI: 0,02-0,32$ ). Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель His и гомозиготный генотип His/His гена IL17F в качестве предрасполагающих к развитию РА генетическим факторам у пациентов с НДА, а также определить значимость

аллеля Arg и гомозиготного генотипа Arg/Arg гена IL17F в качестве протективных к развитию РА факторам у больных с НДА.

Характеристика полиморфизма His/Arg в гене IL17F у пациентов с РА и наблюдаемых из контрольной группы, показала, что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель His встречалась значимо чаще ( $\chi^2=85,58; P<0,001; OR=14,93; CI: 7,92-28,16$ ), а аллель Arg значимо реже ( $\chi^2=85,58; P<0,001; OR=0,07; CI: 0,04-0,13$ ) у больных РА в сравнении с контрольной группой. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма His/His в сравнении с обследованными из контрольной группы ( $\chi^2=66,32; P<0,001; OR=31,54; CI: 12,09-82,24$ ), при этом в контрольной группе значимо чаще встречался генотип His/Arg ( $\chi^2=5,60; P=0,018; OR=0,39; CI: 0,18-0,86$ ) и Arg/Arg ( $\chi^2=33,52; P<0,001; OR=0,04; CI: 0,01-0,16$ ). Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель His и гомозиготный генотип His/His гена IL17F в качестве предрасполагающих к развитию РА генетическим факторам, а также определить значимость аллеля Arg, гомозиготного генотипа Arg/Arg и гетерозиготного генотипа His/Arg гена IL17F в качестве протективных к развитию РА факторам.

Изучение полиморфизма His/Arg в гене IL17F у пациентов с НДА и наблюдаемых из контрольной группы, показало, что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель His встречалась значимо чаще ( $\chi^2=29,20; P<0,001; OR=4,02; CI: 2,40-6,73$ ), а аллель Arg значимо реже ( $\chi^2=29,20; P<0,001; OR=0,25; CI: 0,15-0,42$ ) у больных НДА в сравнении с контрольной группой. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с НДА значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма His/His в сравнении с обследованными из контрольной группы ( $\chi^2=19,44; P<0,001; OR=6,83; CI: 2,72-17,15$ ), при этом в контрольной группе чаще встречались

генотипы His/Arg( $\chi^2=3,65$ ;P=0,056; OR=0,47; CI: 0,22-1,03) и Arg/Arg( $\chi^2=2,96$ ;P=0,085; OR=0,54; CI: 0,26-1,09), однако статистически значимых различий выявлено не было. Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель His и гомозиготный генотип His/His гена IL17F в качестве предрасполагающих к развитию НДА генетическим факторам, а также определить значимость аллеля Arg гена IL17F в качестве протективных к развитию НДА факторам.

Анализ полиморфизма G/A в гене IL 23 у пациентов с РА и НДА, показал, что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель G встречалась значимо чаще( $\chi^2=5,45$ ;P=0,020; OR=1,95; CI: 1,11-3,44), а аллель A значимо реже ( $\chi^2=5,45$ ;P=0,020; OR=0,51; CI: 0,29-0,90) у больных РА в сравнении с больными НДА. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G( $\chi^2=1,32$ ;P=0,251; OR=1,59; CI: 0,72-3,50) и гетерозиготный G/A( $\chi^2=1,00$ ;P=0,317; OR=1,51; CI: 0,67-3,38) в сравнении с обследованными из 2 группы, однако статистически значимых различий обнаружено не было. При этом у пациентов с НДА значимо чаще встречался генотип A/A( $\chi^2=6,55$ ;P=0,010; OR=0,27; CI: 0,10-0,77). Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель G гена IL 23 в качестве предрасполагающих к развитию РА генетическим факторам у пациентов с НДА, а также определить значимость аллеля A и гомозиготного генотипа A/A гена IL 23 в качестве протективных к развитию РА факторам у больных с НДА.

Исследование полиморфизма G/A в гене IL 23 у пациентов с РА и наблюдаемых из контрольной группы, показало, что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель G встречалась значимо чаще( $\chi^2=28,03$ ;P<0,001; OR=3,84; CI: 2,31-6,39), а аллель A значимо реже ( $\chi^2=28,03$ ;P<0,001; OR=0,26; CI: 0,16-0,43) у больных

РА в сравнении с контрольной группой. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G( $\chi^2=9,63$ ;P=0,002; OR=3,13; CI: 1,50-6,51) гетерозиготный тип полиморфизма G/A( $\chi^2=4,56$ ;P=0,033; OR=2,19; CI: 1,06-4,54) в сравнении с обследованными из контрольной группы. В контрольной группе значимо чаще встречался генотип A/A( $\chi^2=25,05$ ;P<0,001; OR=0,11; CI: 0,04-0,29) в сравнении с I группой. Таким образом, проведенное исследование позволило установить аллель G и генотипы G/G, G/A гена IL 23 в качестве предрасполагающих к развитию РА генетическим факторам, а также определить значимость аллеля A, гомозиготного генотипа Arg/Arg гена IL 23 в качестве протективных к развитию РА факторам.

По результатам сравнительного анализа молекулярно-генетического обследования пациентов I-II и контрольной групп, была составлена карта предрасполагающих и протективных к развитию РА, НДА генетических факторов. Использование карты позволит унифицировать интерпретацию генетических данных при РА и НДА, а также улучшит персонифицированный подход к диагностике заболеваний. Проведенное сравнительное обследование пациентов с РА и НДА позволило выделить ряд критериев, обладающих отличительной и разграничительной характеристикой.

Для использования шкалы, оценивают каждый из представленных 12 критериев шкалы, затем суммируются полученные баллы и результат интерпретируется согласно заключению и рекомендации по введению больных. Использование шкалы позволит проводить раннюю диагностику РА, уменьшит число трансформаций НДА в РА, что в итоге приведет к улучшению качества жизни, снижению уровня инвалидизации.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить основные генетические маркеры влияющие на развитие РА и НДА. По

результатам сравнительного анализа молекулярно-генетического обследования, была составлена карта предрасполагающих и протективных к развитию РА, НДА генетических факторов. Использование карты позволит унифицировать интерпретацию генетических данных при РА и НДА, а также улучшит персонифицированный подход к диагностике заболеваний.

В результате проведённых комплексных исследований, была разработана шкала дифференцирования РА и НДА, составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности. Использование шкалы позволит проводить раннюю диагностику РА, уменьшит число трансформаций НДА в РА, что в итоге приведет к улучшению качества жизни, снижению уровня инвалидизации.

## ВЫВОДЫ

1. В исследовании установлено, что при РА отмечается высокая оценка согласно шкалам DAS28, ВАШ ( $P < 0,001$ ), повышение уровня РФ, СРБ, фибриногена, АСЛО, АЦЦП ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,01$ ) в сравнении с НДА, что доказывает более тяжелое течение заболевания.

2. Определен диапазон уровня TNF $\alpha$  ( $\geq 33,9$  пг/мл) и IL6 ( $\geq 12,8$  пг/мл), обладающий высокой чувствительностью ( $Se = 71,7-75,5\%$ ) и специфичностью ( $Sp = 61,4-70,0\%$ ) в диагностике ревматоидного артрита.

3. У пациентов с РА и НДА выявлена высокая прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,761-0,977$ ;  $P < 0,05$ ) между показателями TNF $\alpha$ , IL6 и длительностью заболевания, ВАШ, DAS28, СОЭ, РФ, СРБ, фибриногеном, АЦЦП, что позволяет использовать их в мониторинге активности заболевания.

4. Проведенное молекулярно-генетическое обследование позволило установить наиболее предрасполагающие факторы к развитию ревматоидного артрита: генотип Arg/Gln полиморфизма Arg753Gln гена TLR 2 ( $\chi^2 = 4,80$ ;  $p = 0,028$ , OR=2,48; 95% CI 1,09-5,62); аллель His ( $\chi^2 = 15,32$ ;  $p < 0,001$ , OR=3,72; 95% CI 1,89-7,33) и генотип His/His ( $\chi^2 = 13,31$ ;  $p < 0,001$ , OR=4,62; 95% CI 1,99-10,73) полиморфизма His/Arg гена IL17F ; аллель G ( $\chi^2 = 5,45$ ;  $p = 0,020$ , OR=1,95; 95% CI 1,11-3,44) полиморфизма G/A гена IL 23.

5. Выявлены протективные к развитию ревматоидного артрита и недифференцированного артрита факторы: генотипы Arg/Arg ( $\chi^2 = 8,98$ ;  $p = 0,003$ , OR=0,34; 95% CI 0,17-0,70) и Gln/Gln ( $\chi^2 = 7,30$ ;  $p = 0,007$ , OR=0,16; 95% CI 0,03-0,71) полиморфизма Arg753Gln в гене TLR 2; аллель G ( $\chi^2 = 7,68$ ;  $p = 0,006$ , OR=0,46; 95% CI 0,26-0,80) и генотип G/G ( $\chi^2 = 5,92$ ;  $p = 0,015$ , OR=0,42; 95% CI 0,20-0,85) полиморфизма G-197A в гене IL17A; аллель Arg ( $\chi^2 = 86,58$ ;  $p < 0,001$ , OR=0,07; 95% CI 0,04-0,13), генотипы Arg/Arg ( $\chi^2 = 33,52$ ;  $p < 0,001$ , OR=0,04; 95% CI 0,01-0,16) и His/Arg ( $\chi^2 = 5,60$ ;  $p = 0,018$ , OR=0,39; 95% CI 0,18-0,86) полиморфизма His/Arg в гене IL17F;

аллель А ( $\chi^2=28,03$ :  $p<0,001$ , OR=0,26; 95% CI 0,16-0,43), генотип А/А ( $\chi^2=25,05$ :  $p<0,001$ , OR=0,11; 95% CI 0,04-0,29) А/А в гене IL 23.

б. На основании клинических, иммунологических и генетических анализов разработана шкала дифференцирования РА и НДА, позволяющая осуществлять раннюю диагностику и профилактику развития заболеваний.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с РА и НДА рекомендуется определение уровня провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL6 для улучшения диагностики и мониторинга степени активности заболевания.

2. При выявлении НДА необходимо проводить персонифицированную диагностику заболевания путем определения полиморфизма Arg753Gln гена TLR 2, His/Arg гена IL17F, G/A гена IL 23 для выявления высокого риска трансформации заболевания в РА.

3. Рекомендовано использование шкалы дифференцирования РА и НДА, что позволит осуществлять раннюю диагностику трансформации заболевания и профилактику осложненных форм

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев А. и др. Современные аспекты патогенетической терапии и реабилитации остеоартрита //in Library. – 2022. – Т. 22. – №. 4. – С. 24-27.
2. Алиева К. К., Ахмедова Н. А., Арипов Ш. Ш. Прогнозирование риска переломов у женщин фертильного возраста с ревматоидным артритом : дис. – Санкт-Петербург, 2022.
3. Арлеевская М.И. и др. Как ревматоидный артрит может быть следствием провокации иммунной системы микроорганизмами и вирусами // Рубежи микробиологии. – 2016. – Т. 7. – С. 1296.
4. Александрова Елена Николаевна, Новиков А. А., Насонов Е. Л. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-biomarkerov-v-diaagnostike-i-prognozirovanii-effektivnosti-sovremennoy-terapii-revmatoidnogo-artrita> (дата обращения: 20.09.2024).
5. Бабамурадова З. Б., Шодикулова Г. З. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – №. 11. – С. 219-226.
6. Бунчук Н. В. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду у пациентов без ревматоидного артрита //Клиницист. – 2022. – Т. 16. – №. 3. – С. 25-33.
7. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЕГО ЗНАЧИМОСТЬ В РАЗВИТИИ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):797-806.

8. Волкова М.В., Кундер Е.В., Коневалова Н.Ю., Фролова А.В. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ // Вестник ВГМУ. 2020. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-sotsialno-ekonomicheskaya-znachimost-i-sovremennye-podhody-k-immunopatogeneticheskomu-lecheniyu> (дата обращения: 20.04.2024).

9. Галушко Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Альманах клинической медицины. – 2018, №3, С. 10-39

10. Е.Л.Насонов, Д.Е.Каратеев. Р.М. Ревматоидный артрит. В кн. Российские клинические рекомендации. Ревматология /Под ред. Е.Л.Насонова, 2020, с.17

11. Искандарова Ф. И. ЗНАЧЕНИЕ РАННИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ АРТРИТЕ //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – №. 9. – С. 188-193.

12. Каратеев Дмитрий Евгеньевич, Олюнин Ю. А., Лучихина Е. Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 шаг вперед к ранней диагностике // Научно-практическая ревматология. 2011. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-klassifikatsionnye-kriterii-revmatoidnogo-artrita-acr-eular-2010-shag-vpered-k-ranney-diagnostike> (дата обращения: 19.09.2024).

13. КАРАТЕЕВ Д. Е., Степанова Е. А., Лучихина Е. Л. Методические рекомендации по рентгенологическим методам исследования при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите //ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ Учредители: Синичкин Александр Анатольевич. – 2022. – Т. 18. – №. 18. – С. 12-25.

14. Клинические протоколы Министерства здравоохранения Кыргызской Республики - 1. Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Ревматоидный

артрит: клинические ситуации и алгоритмы лечения // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. – 95.-  
[https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Revmatoidnyy\\_artrit\\_klinicheskie\\_situaciii\\_algoritmy\\_lecheniya/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Revmatoidnyy_artrit_klinicheskie_situaciii_algoritmy_lecheniya/)

15. Клиническое руководство по диагностике, ведению и лечению ревматоидного артрита для всех уровней здравоохранения в Кыргызской Республике// Ревматология. 2022.

16. Набиева Д. А., Сагатова Д. Р. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии остеоартрита у женщин в климактерическом периоде. – 2022.

17. Насонов Е. Л. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) //Научнопрактическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – №. 5. – С. 472-484.

18. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015; 70 (2): 169–182. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310)

19. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-294.

20. Невзорова Д. В., Абузарова Г. Р. Клинические рекомендации: хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи //Терапия. – 2017. – №. 2. – С. 69-75.

21. Насонов Е.Л., Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518.

22. Махмудов ХР, Саидов ЁУ, Зубайдов РН. Оценка эффективности применения метотрексата у больных с ревматоидным артритом в свете имплементации стратегии «Тreat-To-Target» в реальной клинической практике. Вестник Авиценны. 2015;3:77-81.

23. Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость. Современная ревматология. 2019;13(1):121-8

24. Олюнин Ю. А., Никишина Н. Ю. Ревматоидный артрит. Современные алгоритмы лечения //РМЖ. – 2016. – Т. 24. – №. 26. – С. 1765-1771

25. Пулатов У. С., Суюнов А. Ф. ПОЛИМОРФИЗМ ГАПТОГЛОБИНА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРОМ //Conference on Universal Science Research. – 2023. – Т. 2023. – С. 120-123.

26. Смирнов А. В., Каратеев Д. Е. Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите //РМЖ. – 2014. – Т. 22. – №. 7. – С. 551-553

27. Убашева Ю.Б. комплексный анализ уровня сывороточных цитокинов и полиморфизма их генов в прогнозе течения и эффективности терапии ревматоидного артрита. Автореферат. Волгоград 2013.

28. Чичасова Н. В. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями //Современная ревматология. – 2014. – №. 4. – С. 60-71.

29. Шодикулова Г. З., Бабамурадова З. Б., Искандарова Ф. И. Патогенетическая Значимость Нарушения Баланса Цитокинов В Изучении Особенности Развития И Течения Недифференцированного Артрита На Этапах Развития Ревматоидного Артрита //Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 39-43.

30. Шостак Н. А., Мурадянц А. А. Ранний ревматоидный артрит: алгоритмы диагностики и лечения //Фарматека. – 2011. – Т. 11. – С. 61-6.

31. Юлдашева Г.Б. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ // Экономика и социум. 2023. №4-1 (107). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-4> (дата обращения: 19.09.2024).

32. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580–1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.

33. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–1372. doi:10.1001/jama.2018.13103
34. Aletaha D, Smolen JS. Assessment of the patient with rheumatoid arthritis and the measurement of outcomes. In: *Rheumatology*. Ed. by M.C.Hochberg et al. Seventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc., 2019; p. 832–42
35. Amatya N., Garg A. V., Gaffen S. L. IL-17 signaling: the yin and the yang // *Trends in immunology*. – 2017. – T. 38. – №. 5. – C. 310-322.
36. Amin A. et al. Association of interleukin-17 gene polymorphisms with the onset of Rheumatoid Arthritis // *Immunobiology*. – 2021. – T. 226. – №. 1. – C. 152045.
37. Bogunia-Kubik K. et al. IL-17A, IL-17F and IL-23R gene polymorphisms in Polish patients with rheumatoid arthritis // *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*. – 2015. – T. 63. – C. 215-221.
38. Bridgwood C. et al. Interleukin-23 pathway at the enthesis: The emerging story of enthesitis in spondyloarthritis // *Immunological reviews*. – 2020. – T. 294. – №. 1. – C. 27-47.
39. Becart S. et al. The role of posttranslational modifications in generating neo-epitopes that bind to rheumatoid arthritis-associated HLA-DR alleles and promote autoimmune T cell responses // *PloS One*. – 2021. – T. 16. – №. 1. – C. e0245541.
40. Barra L. et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes // *The Journal of rheumatology*. – 2013. – T. 40. – №. 8. – C. 1259-1267.
41. Barra L, Summers K, Bell D, Cairns E. Serum Cytokine Profile of Unaffected First-degree Relatives of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2014;4 (2):280-5. doi: 10.3899/jrheum.130539
42. Bogunia-Kubik K, Świerkot J, Malak A, Wysoczańska B, Nowak B, Białowas K, Gębura K, Korman L, Wiland P. IL-17A, IL-17F and IL-23R Gene Polymorphisms in Polish Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Immunol Ther*

Exp (Warsz). 2015 Jun;63(3):215-21. doi: 10.1007/s00005-014-0319-5. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25387578; PMCID: PMC4429134.

43. Chilton F, Bradley E, Mitchell T. 'Lost time'. Patients with early inflammatory/rheumatoid arthritis and their experiences of delays in Primary Care. *Musculoskeletal Care*. 2021 Dec;19(4):495-503. doi: 10.1002/msc.1546. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720502.

44. Chalan P, Bijzet J, van den Berg A, et al. Analysis of serum immune markers in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis and in high-risk seropositive arthralgia patients. *Sci Peport*. 2016;6:26021. doi: 10.1038/srep26021

45. Chen Z. et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2019. – T. 15. – №. 1. – C. 9-17.

46. Clanchy F. I. L. et al. TLR expression profiles are a function of disease status in rheumatoid arthritis and experimental arthritis // *Journal of Autoimmunity*. – 2021. – T. 118. – C. 102597.

47. de Brito Rocha, S., Baldo, D.C. & Andrade, L.E.C. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol* **59**, 2 (2019). <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0042-8>

48. Dhaouadi T. et al. IL-17A, IL-17RC polymorphisms and IL17 plasma levels in Tunisian patients with rheumatoid arthritis // *PloS one*. – 2018. – T. 13. – №. 3. – C. e0194883.

49. Duvallet E. et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases // *Annals of medicine*. – 2011. – T. 43. – №. 7. – C. 503-511.

50. England BRM, Mikuls TR. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. 2020

51. Elshabrawy H.A., Chen Z., Volin M.V., Ravella S., Virupannavar S., Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*. 2015;18:433–448. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2.

52. Erkol İnal E. et al. The influence of polymorphisms of interleukin-17A and-17F genes on susceptibility and activity of rheumatoid arthritis //Genetic testing and molecular biomarkers. – 2015. – T. 19. – №. 8. – C. 461-464.

53. Fang Q, Ou J, Nandakumar KS. Autoantibodies as Diagnostic Markers and Mediator of Joint Inflammation in Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2019 Oct 27;2019:6363086. doi: 10.1155/2019/6363086. PMID: 31772505; PMCID: PMC6854956.

54. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. 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. *Lancet.* 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet.* 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026..

55. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.

56. Gomes da Silva IIF, Angelo HD, Rushansky E, Mariano MH, Maia MMD, de Souza PRE. Interleukin (IL)-23 Receptor, IL-17A and IL-17F Gene Polymorphisms in Brazilian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017 Dec;65(6):537-543. doi: 10.1007/s00005-017-0473-7. Epub 2017 May 25. PMID: 28547498.

57. Gębura K. et al. Polymorphisms within genes involved in regulation of the NF-κB pathway in patients with rheumatoid arthritis //International journal of molecular sciences. – 2017. – T. 18. – №. 7. – C. 1432.

58. Hess A, Axmann R, Rech J, et al. Blockade of TNF-α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3731-3736

59. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int. Immunol.* 2021;33:127–148. doi: 10.1093/intimm/dxaa078

60. Hamdy G. et al. Evidence of association of interleukin-23 receptor gene polymorphisms with Egyptian rheumatoid arthritis patients //Human immunology. – 2015. – T. 76. – №. 6. – C. 417-420.

61. Ismailovna I. F., Zikriyayevna S. G., Bakhtiyarovna B. Z. Assessment of the Significance of Diagnostic Criteria in Rheumatoid Arthritis //NATURALISTA CAMPANO. – 2024. – T. 28. – №. 1. – C. 2995-3001.

62. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727-34. doi: 10.1155/2013/726598. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24324289; PMCID: PMC3845430.

63. Iwakura Y. et al. Functional specialization of interleukin-17 family members //Immunity. – 2011. – T. 34. – №. 2. – C. 149-162.

64. Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN, He T, Tian T, Gao ZX, Fang Y, Wang P, Ni J, Pan HF. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD Open*. 2024 Jan 9;10(1):e003338. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003338. PMID: 38195516.

65. Karimov M. S., Eshmurzaeva A. A., Gimadutdinova A. R. THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF THE IL23R GENE RECEPTOR (11209026) IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN UZBEKISTAN //Central Asian Journal of Medicine. – 2021. – T. 2021. – №. 3. – C. 47-55.

66. Kronzer VL, Westerlind H, Alfredsson L, Crowson CS, Klareskog L, Holmqvist M, et al. Allergic conditions and risk of rheumatoid arthritis: A Swedish case-control study. *RMD Open*. 2022;8(1):e002018. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002018

67. Kalliolias G.D., Ivashkiv L.B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2016;12:49–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169.

68. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 10;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922. PMID: 34681582; PMCID: PMC8539723.

69. Koper-Lenkiewicz OM, Sutkowska K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kowalewska E, Matowicka-Karna J. Proinflammatory Cytokines (IL-1, -6, -8, -15, -17, -18, -23, TNF- $\alpha$ ) Single Nucleotide Polymorphisms in Rheumatoid Arthritis- A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 14;23(4):2106. doi: 10.3390/ijms23042106. PMID: 35216226; PMCID: PMC8878005.

70. Kay J., Upchurch K. S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria //Rheumatology. – 2012. – T. 51. – №. suppl\_6. – C. vi5-vi9.

71. Kwon E. J., Ju J. H. Impact of posttranslational modification in pathogenesis of rheumatoid arthritis: focusing on citrullination, carbamylation, and acetylation //International journal of molecular sciences. – 2021. – T. 22. – №. 19. – C. 10576.

72. Kallioli GD, Basdra EK, Papavassiliou AG. Targeting TLR Signaling Cascades in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: An Update. *Biomedicines.* 2024 Jan 9;12(1):138. doi: 10.3390/biomedicines12010138. PMID: 38255243; PMCID: PMC10813148.

73. Lu M, Guo H, Lin M, et al. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Scientific Reports.* 2016;6(1):20647. doi: 10.1038/srep20647

74. Lee A., Qiao Y., Grigoriev G., Chen J., Park-Min K.H., Park S.H., Ivashkiv L.B., Kallioli G.D. Tumor necrosis fac-tor alpha induces sustained signaling and a prolonged and unremitting inflammatory response in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2013;65:928–938. doi: 10.1002/art.37853.

75. Liu T. et al. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory skin diseases: from bench to bedside //Frontiers in immunology. – 2020. – T. 11. – C. 594735.

76. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001

77. Morotti A, Sollaku I, Franceschini F, Cavazzana I, Fredi M, Sala E, et al. Systematic review and meta-analysis on the association of occupational exposure to free crystalline silica and rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(2):333-345. doi: 10.1007/s12016-021-08846-5

78. Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention. *Arthritis Rheum.* 2016;68:779-88. doi: 10.1002/art.39603

79. Muraviov Yu V, Muraviova LA “Saga of the Rheumatoid Arthritis Activity Criteria”. *EC Orthopaedics* 11.5 (2020): 118-126

80. Moura RA, Graca L, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid arthritis orchestra. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Dec;43(3):281-91. doi: 10.1007/s12016-012-8318-y. PMID: 22717935.

81. Masi AT, Rehman AA, Elmore KB, Aldag JC. Serum acute phase protein and inflammatory cytokine network correlations: comparison of a pre-rheumatoid arthritis and non-rheumatoid arthritis community cohort. *J Innate Immun.* 2013;5:100-13. doi: 10.1159/000345700

82. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965. PMID: 22150039.

83. Marwa OS, Kalthoum T, Wajih K, Kamel H. Association of IL17A and IL17F genes with rheumatoid arthritis disease and the impact of genetic polymorphisms on response to treatment. *Immunol Lett.* 2017 Mar;183:24-36. doi: 10.1016/j.imlet.2017.01.013. Epub 2017 Jan 28. PMID: 28143790.

84. Marwa O. S. et al. Association of IL17A and IL17F genes with rheumatoid arthritis disease and the impact of genetic polymorphisms on response to treatment //Immunology letters. – 2017. – T. 183. – C. 24-36.

85. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort

study. *BMJ*. 2012 Sep 6;345:e5244. doi: 10.1136/bmj.e5244. PMID: 22956589; PMCID: PMC3435445.

86. Okamoto K., Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019;9:a031245. doi: 10.1101/cshperspect.a031245.

87. Paradowska-Gorycka A. et al. Association between IL-17F gene polymorphisms and susceptibility to and severity of Rheumatoid Arthritis (RA) // *Scandinavian journal of immunology*. – 2010. – T. 72. – №. 2. – C. 134-141.

88. Pávková Goldbergová M. et al. Relation of IL-6, IL-13 and IL-15 gene polymorphisms to the rheumatoid factors, anti-CCP and other measures of rheumatoid arthritis activity // *International Journal of Immunogenetics*. – 2014. – T. 41. – №. 1. – C. 34-40.

89. Peng Y, Chen B, Sheng X, Qian Y. The Genetic Association Between *TLR*-1, -2, -4, and -6 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis Susceptibility in a Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2022 Mar;26(3):140-145. doi: 10.1089/gtmb.2021.0207. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35254871.

90. Peng X. et al. Comprehensive overview of microRNA function in rheumatoid arthritis // *Bone Research*. – 2023. – T. 11. – №. 1. – C. 8.

91. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, Hu Z, Liang Y, Yang Z, Zhong R. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 29;17(1):86. doi: 10.1186/s13075-015-0601-x. PMID: 25890172; PMCID: PMC4422605.

92. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, Alfredsson L, Padyukov L, Klareskog L, Worthington J, Siminovitch KA, Bae SC, Plenge RM, Gregersen PK, de Bakker PI. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291-296. <https://doi.org/10.1038/ng.1076>

93. Sparks JA, Chang SC, Deane KD, Gan RW, Kristen Demoruelle M, Feser ML, Moss L, Buckner JH, Keating RM, Costenbader KH, Gregersen PK,

Weisman MH, Mikuls TR, O'Dell JR, Michael Holers V, Norris JM, Karlson EW. Associations of Smoking and Age With Inflammatory Joint Signs Among Unaffected First-Degree Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients: Results From Studies of the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Aug;68(8):1828-38. doi: 10.1002/art.39630. PMID: 26866831; PMCID: PMC5103164.

94. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., 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.

95. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, Michaud K, Sayles H, Reimold AM, Caplan L, Cannon GW, Kerr G, Mikuls TR, Robinson WH. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr;66(4):813-21. doi: 10.1002/art.38307. PMID: 24757134; PMCID: PMC3994896.

96. Shen L. et al. Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population //Gene. – 2015. – T. 566. – №. 1. – C. 18-22.

97. Sun L. et al. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: Role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease //Cytokine. – 2015. – T. 75. – №. 2. – C. 249-255.

98. Shuttleworth S. et al. Progress in the development of small molecule therapeutics targeting Th17 cell function for the treatment of immune-inflammatory diseases //Progress in medicinal chemistry. – Elsevier, 2011. – T. 50. – C. 109-133.

99. Tizaoui K, Naouali A, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association of Toll like receptor Asp299Gly with rheumatoid arthritis risk: a systematic review of case-control studies and meta-analysis. *Pathol Res Pract.*

2015 Mar;211(3):219-25. doi: 10.1016/j.prp.2014.11.001. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25499175.

100. Vermeer M, Kuper H, Hoekstra M, et al. Implementation of a treat to target strategy in very early rheumatoid arthritis: Results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Rheum* 2011;DOI:10.1002/art.30494.

101. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol.* 2017 May 18;18(6):612-621. doi: 10.1038/ni.3742. PMID: 28518156.

102. Volkov M., van Schie K. A., van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology //Immunological reviews. – 2020. – T. 294. – №. 1. – C. 148-163.

103. Wysocki T., Olesińska M., Paradowska-Gorycka A. Current understanding of an emerging role of HLA-DRB1 gene in rheumatoid arthritis—from research to clinical practice //Cells. – 2020. – T. 9. – №. 5. – C. 1127.

104. Wang Y. et al. TLR4 rs41426344 increases susceptibility of rheumatoid arthritis (RA) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) in a central south Chinese Han population //Pediatric Rheumatology. – 2017. – T. 15. – C. 1-8.

105. Xu J. et al. IL-23, but not IL-12, plays a critical role in inflammation-mediated bone disorders //Theranostics. – 2020. – T. 10. – №. 9. – C. 3925.

106. Zhang F., Wei K., Slowikowski K., Fonseka C.Y., Rao D.A., Kelly S., Goodman S.M., Tabechian D., Hughes L.B., Salomon-Escoto K., et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nat. Immunol.* 2019;20:928–942. doi: 10.1038/s41590-019-0378-1.

107. Zeggini E. et al. Translational genomics and precision medicine: Moving from the lab to the clinic //Science. – 2019. – T. 365. – №. 6460. – C. 1409-1413.