

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

ИБРАГИМОВ Х.И.



**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ И ИММУНО-
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Самарканд – 2025 год

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель научно-технического совета
при Министерстве здравоохранения**

Ш.К. Атаджанов

« _____ » _____ 2025 г.

ИБРАГИМОВ Х.И.

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ И
ИММУНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
(монография)

Самарканд – 2025 год

Монография

В монографии представлены современные данные о ревматоидном артрите (РА), с акцентом на клинико-иммунологические особенности его течения у пациентов трудоспособного возраста и ведущие этиопатогенетические факторы риска. Исследована эффективность синтетических и биологических БМАРП у больных с активной формой РА. Литературный анализ охватывает отечественные и зарубежные источники, на основе которых выделены ключевые иммунологические и метаболические маркеры (ИЛ-6, ИЛ-17, СОМР), определяющие активность заболевания и отклик на терапию. Впервые проведена сравнительная оценка эффективности комбинации адалимумаба и метотрексата, предложен алгоритм индивидуализации лечения, что способствует развитию персонализированной терапии РА.

The monograph presents modern data on rheumatoid arthritis (RA), with emphasis on the clinical and immunologic features of its course in patients of working age and the leading etiopathogenetic risk factors. The efficacy of synthetic and biological BMAPs in patients with active RA was investigated. Literature analysis covers domestic and foreign sources, on the basis of which the key immunologic and metabolic markers (IL-6, IL-17, COMP) determining the disease activity and response to therapy were identified. For the first time, a comparative assessment of the efficacy of adalimumab and methotrexate combination was carried out, and an algorithm for individualization of treatment was proposed, which contributes to the development of personalized therapy of RA.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АКР- Американский коллеж ревматологов

БМАРП- Болезнь модифицирующий антиревматический препарат

РА - Ревматоидный артрит

СОМР - Олигомерный матриксный белок хряща

TSS - Общий балл Шарпа

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

СРБ - С-реактивный белок

СОЭ - Скорость оседания эритроцитов

АЦЦП - Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

РФ - Ревматоидный фактор

HAQ - Индекс инвалидности

ВАШ - Визуальная аналоговая шкала

DAS28 - Индекс активности заболевания

TNF- α - Фактор некроза опухоли альфа

ПРЕДИСЛОВИЕ

В мире активно проводятся многочисленные исследования, направленные на повышение эффективности ранней диагностики и лечения ревматоидного артрита. Среди актуальных задач выделяются разработка новых аспектов этиопатогенеза этого заболевания, усовершенствование методов оценки степени тяжести, повышение диагностической значимости лабораторных и инструментальных обследований, а также оптимизация патогенетического лечения. Кроме того, важным является определение мер по профилактике осложнений, что подчеркивает значимость комплексного подхода в управлении ревматоидным артритом. В 2020 году 17,6 миллионов человек во всем мире страдали РА, из них 6,5–12% имели тяжелую инвалидность. РА создает не только значительные медицинские, но и экономические нагрузки на уровне индивидуумов и государств. Лечение включает базисные противовоспалительные препараты, нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикоиды. Основные расходы приходятся на биологические и таргетные препараты, которые составляют до 87% прямых затрат на лечение. Непрямые расходы, такие как потеря трудоспособности, также играют важную роль в общем экономическом бремени РА, достигая 39–86% в некоторых исследованиях. Лечение с использованием биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов и ингибиторов Янус-киназ значительно улучшило клинические исходы. Эти методы способствуют восстановлению иммунологического гомеостаза, воздействуя на провоспалительные цитокины и их сигнальные пути, включая лимфоциты, макрофаги, TNF, IL-1, IL-6, G-CSF и ЯК. Эти элементы играют центральную роль в патогенезе ревматоидного артрита, эффективно устраняя патологические процессы в суставах и других органах, а также способствуя достижению устойчивой клинической ремиссии.

В нашей стране проводится масштабная работа, направленная на коренное улучшение качества медицинских услуг для населения и развитие системы здравоохранения. Благодаря реализации целенаправленных мероприятий достигнуты значительные результаты в предоставлении высококачественной медицинской помощи. Это особенно важно для повышения эффективности медицинско-социальной поддержки пациентов с ревматоидным артритом, что способствует снижению уровня инвалидности и улучшению показателей качества жизни. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы поставлены важные задачи, такие как «...повышение удобства и качества специализированных медицинских услуг,

дальнейшее реформирование системы скорой и неотложной медицинской помощи, профилактики инвалидности...». В этой связи внедрение эффективных методов лечения ревматоидного артрита становится одной из актуальных научных направлений. Разработка принципов комплексного лечения данного заболевания позволит значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить показатели ранней инвалидности и смертности.

Адалимумаб является одним из ключевых биологических болезней модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), используемых для лечения РА (Farrugia S. и др., 2016; Bai L. и др., 2021). Этот препарат представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), который играет важную роль в патогенезе РА (Neovius M. и др., 2015). Ингибирование ФНО- α адалимумабом приводит к значительному уменьшению воспаления и замедлению разрушения суставов. Клинические испытания показали, что примерно 60% пациентов, принимающих адалимумаб, достигли значительного улучшения по критериям Американской коллегии ревматологии (АКР), включая снижение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов (Takeuchi T. и др., 2014; Ternant D. и др., 2015).

Комбинация адалимумаба и метотрексата остается жизненно важной стратегией в персонализированной медицине для лечения РА. Эта терапевтическая комбинация демонстрирует значительное улучшение клинических исходов у большинства пациентов, снижая активность заболевания и улучшая функциональное состояние суставов (Burmester G.R. и др., 2017). Метотрексат, работая как ингибитор синтеза ДНК, эффективно уменьшает иммунную активность, в то время как адалимумаб, целевой биологический препарат, блокирует фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), критический медиатор воспаления при РА (Ramanap A.V. и др., 2017). Вместе они обеспечивают мощное синергетическое действие, которое может предотвратить или значительно замедлить прогрессирование заболевания. Именно благодаря таким комбинациям современная ревматология может предложить индивидуализированный подход к лечению, опираясь на конкретные клинические потребности и ответы каждого пациента, что в итоге приводит к улучшению качества жизни и снижению общих затрат на здравоохранение (Насонов Е. и др., 2023; Ramiro S. и др., 2017).

Инновационный подход к лечению РА включает комбинирование адалимумаба с метотрексатом, что позволяет адресовать существующие пробелы в терапии. Метотрексат, давно установленный в качестве основного лекарства в лечении РА, эффективен в уменьшении симптомов и замедлении прогрессирования заболевания, однако не все пациенты достигают полной

ремиссии или значительного улучшения (Weinblatt M.E., 2018). Добавление адалимумаба, моноклонального антитела, нацеленного на ФНО- α , к терапевтическому режиму создает синергетический эффект, увеличивая вероятность достижения клинической ремиссии и улучшения качества жизни пациентов (Шодикулова Г. и др., 2023). Статистика показывает, что комбинация этих препаратов приводит к улучшению клинических показателей у 75% пациентов, в сравнении с 40-50% у тех, кто принимает только метотрексат (Smolen J.S. и др., 2014; Burmester G.R. и др., 2017).

Таким образом, использование адалимумаба в комбинации с метотрексатом требует детального изучения клинических, биохимических и иммунологических механизмов, необходимых для создания новых возможностей в лечении РА. Применение этой комбинации у пациентов с РА позволяет индивидуализировать лечение на основе патофизиологических механизмов заболевания (Neovius M. и др., 2015; Ramiro S. и др., 2017). Поэтому важно продолжать исследования, направленные на улучшение клинических результатов и положительное влияние на качество жизни пациентов, используя такие терапевтические стратегии. Оценка эффективности комбинации адалимумаба и метотрексата в замедлении прогрессирования РА и регуляции иммунологических изменений требует проведения клинических исследований. Также важно выявление биомаркеров для оптимизации клинического ответа пациентов на терапию и понимания механизмов воздействия на заболевание и исхода лечения.

Научная значимость результатов исследования заключается в прогнозировании эффективности синтетических и биологических болезнью модифицирующих антиревматических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом. Это включает мониторинг активности заболевания и деструктивных изменений, а также предотвращение осложнений. Результаты подчеркивают эффективность клинических, лабораторных и иммунологических показателей (таких как ИЛ-6 и ИЛ-17), а также структурно-метаболического маркера (СОМР) в развитии персонализированной терапии и совершенствовании научных исследований в области ревматологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в высокой эффективности комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом для контроля активности ревматоидного артрита, снижения уровня воспаления, предотвращения осложнений и улучшения качества жизни пациентов с РА. Также подчеркивается прогностическая важность клинических, иммунологических (ИЛ-6 и ИЛ-17) и структурно-метаболических (СОМР) показателей при выборе эффективных схем комбинированной терапии.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием, основными целями атаки которого являются суставы, хотя его воздействие может ощущаться и на других системах организма. Заболевание характеризуется как аутоиммунное, при котором иммунная система направляет атаку против синовиальной оболочки, что приводит к хроническому воспалению, отекам, болям и постепенной потере функций суставов [36, 94]. Патологические изменения включают разрушение костной ткани и эрозию хрящей, что, в конечном итоге, может привести к деформации и анкилозу суставов. Клиническая картина РА неоднородна и характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий. В период обострения пациенты испытывают усиление боли, увеличение отека суставов и значительное повышение утомляемости, что негативно сказывается на общем качестве жизни и повседневной активности [15, 32].

РА является системным заболеванием, которое проявляется не только поражением суставов, но и различными системными осложнениями. Ревматоидные узелки, которые представляют собой уплотнения под кожей, могут возникать у приблизительно 20-30% пациентов, страдающих РА. Эти узелки чаще всего локализуются в области локтей или на предплечьях и могут стать признаком более тяжелого течения болезни. Кроме того, поражение легких в виде интерстициальной болезни легких встречается примерно у 10-20% пациентов и значительно ухудшает прогноз и качество жизни больных. Сердечные осложнения, такие как перикардит и миокардит, хотя и менее часты, но могут привести к серьезным последствиям, вплоть до развития сердечной недостаточности [2, 18, 48, 62, 125].

Симметричное поражение суставов является одним из ключевых диагностических критериев РА. Этот признак отличает РА от многих других форм артрита, таких как псориатический артрит или подагра, которые обычно поражают суставы асимметрично. Для РА характерно одновременное вовлечение одинаковых суставных групп с обеих сторон тела, что часто затрагивает мелкие суставы рук и ног. Это симметричное поражение помогает ревматологам точно диагностировать заболевание и отличать его от других типов артритов, которые могут иметь другие причины и патогенез [2, 36, 125].

Уникальность системных проявлений РА и разнообразие его клинических проявлений требуют комплексного подхода к диагностике и лечению. Важно не только контролировать воспаление и болевой синдром в

суставах, но и активно выявлять и управлять системными проявлениями. Это подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода в управлении пациентами с РА, включая регулярное мониторинг состояния сердца, легких и других органов. Именно поэтому в ревматологии акцент смещается на раннюю диагностику и интенсивное лечение, которое может предотвратить или минимизировать системные поражения и улучшить долгосрочные перспективы для пациентов [31, 33, 100].

Точная диагностика и эффективное лечение РА требуют всестороннего понимания его клинических и патологических аспектов. Учитывая вариабельность проявлений и течения заболевания, необходимо применение индивидуализированных подходов к терапии, нацеленных на контроль воспалительного процесса, облегчение симптомов и предотвращение деформаций суставов и других осложнений [33, 44, 82, 127].

Понимание и лечение РА значительно эволюционировало на протяжении последних десятилетий. В середине 20-го века РА рассматривался в основном как хроническое заболевание неясного происхождения, требующее преимущественно симптоматического лечения. Применение золота и кортикостероидов стало первым шагом к активному вмешательству, хотя их эффективность была ограничена, а побочные эффекты – значительными [8, 25, 54].

Развитие фармакологии в конце 20-го века привело к введению метотрексата, который стал золотым стандартом в терапии РА. Метотрексат показал значительно большую эффективность по сравнению с предыдущими средствами и был более удобен в применении. Он демонстрирует высокую степень контроля над прогрессированием заболевания и снижает риск развития инвалидности. Начало 21-го века ознаменовалось эрой биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF) и других цитокинов. Эти препараты значительно улучшили прогноз для пациентов с тяжёлыми формами РА, предоставив возможность целенаправленного воздействия на механизмы развития воспаления на молекулярном уровне [11, 83, 85, 128].

С развитием технологий медицинских исследований и лучшим пониманием иммунной системы начали разрабатываться новые стратегии лечения, включая малые молекулы, такие как ингибиторы Янус-киназы, которые предлагают альтернативу традиционным биологическим препаратам и могут применяться в виде таблеток, что упрощает лечение. Эти препараты демонстрируют высокую эффективность и могут использоваться в случаях, когда биологические агенты недостаточно эффективны или вызывают серьезные побочные эффекты [3, 19, 34, 106, 112].

Наряду с развитием фармакологических препаратов, существенные изменения произошли и в подходах к ранней диагностике и мониторингу ревматоидного артрита. Расширенное применение визуализационных методов, таких как ультразвук и МРТ, позволило врачам с большей точностью и в более ранние сроки выявлять признаки воспаления и эрозии в суставах. Это, в свою очередь, способствовало более раннему началу лечения, что значительно улучшило прогноз и предотвратило дальнейшее развитие заболевания у многих пациентов [2, 11, 18, 26].

В последние годы в области ревматологии наблюдается значительный сдвиг в сторону персонализированной медицины, которая стремится адаптировать стратегии лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента. Этот подход особенно актуален при лечении РА, заболевания с высокой степенью вариабельности клинических проявлений и ответа на лечение. Идентификация генетических маркеров, которые могут предсказывать ответ на определённые лекарственные препараты, открывает новые возможности для более целенаправленного и эффективного лечения. Примером может служить выявление полиморфизмов в генах, кодирующих метаболизм лекарственных средств, или генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском развития побочных эффектов [12, 13, 39, 50, 52].

Внедрение генетического тестирования в клиническую практику позволяет врачам не только выбирать наиболее подходящий препарат, но и определять оптимальную дозировку для каждого пациента, минимизируя риски нежелательных реакций и улучшая общие исходы терапии. Это особенно важно в контексте лечения РА, где эффективность и безопасность лечения могут значительно варьироваться среди различных пациентов. Например, исследования показывают, что определенные генетические маркеры могут предсказывать эффективность антител к фактору некроза опухоли, что позволяет врачам предварительно оценить, насколько успешной будет терапия данными биологическими агентами [53, 56, 90].

Персонализированная медицина также вносит вклад в разработку новых терапевтических подходов, основанных на молекулярных и клеточных механизмах заболевания. Понимание того, как различные генетические конфигурации влияют на патогенез РА, позволяет создавать нацеленные лекарственные средства, которые могут эффективнее воздействовать на ключевые молекулярные мишени. Такие стратегии повышают шансы на достижение ремиссии и существенно улучшают качество жизни пациентов, снижая физическую инвалидность и социальную изоляцию, часто связанные с РА [44, 67, 86].

Текущий этап развития лечения РА также включает в себя улучшение стратегий ведения пациентов, направленных на минимизацию долгосрочных побочных эффектов лекарственных препаратов и повышение общей безопасности терапий. Прогресс в разработке и внедрении новых терапевтических подходов, включая биотехнологические и молекулярные технологии, представляет собой перспективное направление в борьбе с ревматоидным артритом. Это позволяет не только снижать активность заболевания, но и улучшать общее состояние пациентов, предоставляя им возможность вести более активный и полноценный образ жизни [3, 12, 36, 67, 82, 127].

Таким образом, прогресс в понимании и лечении РА в последние десятилетия значительно трансформировал подходы к управлению этим сложным заболеванием, улучшив качество жизни многих пациентов и снизив риск развития тяжелых осложнений.

Исследования и разработка терапии РА прошли через несколько ключевых этапов, каждый из которых существенно повлиял на подходы к лечению этого заболевания. Первым важным этапом стало внедрение метотрексата в 1980-е годы, который до сих пор остаётся стандартом золота в лечении РА. Метотрексат позволил значительно улучшить контроль над прогрессированием заболевания и снизить частоту осложнений, что было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями [34, 83, 128].

Следующим прорывом стало появление биологических препаратов в конце 1990-х – начале 2000-х годов. Препараты, такие как ингибиторы TNF (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) и другие биологические агенты, например, абатасепт и ритуксимаб, открыли новую эру в лечении РА, предложив эффективное средство для тех пациентов, которые не реагировали на традиционные БМАРП. Эти препараты демонстрируют высокую эффективность в уменьшении симптомов и замедлении разрушения суставов, что подтверждено многочисленными исследованиями [36, 44, 82].

В последующие годы фокус исследований сместился на изучение молекулярных и генетических механизмов РА, что привело к разработке таргетных синтетических малых молекул, таких как ингибиторы Янус-киназ (товацитиниб и барицитиниб), предложив альтернативу биологическим препаратам. Эти препараты особенно важны для пациентов, которые испытывают непереносимость или неэффективность биологических терапий. Помимо этого, исследования в области персонализированной медицины в РА направлены на разработку методов предсказания ответа на терапию на основе генетического профиля пациентов, что может значительно улучшить индивидуализацию подходов к лечению [34, 79, 106, 112].

1.2 Современная эпидемиология значимость и социальное бремя ревматоидного артрита

Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительной глобальной распространенности РА. В мировом масштабе примерно от 0.5% до 1% взрослого населения страдает от РА, при этом женщины болеют в три раза чаще мужчин. Эта тенденция поддерживается в различных регионах, однако конкретные показатели заболеваемости и распространенности могут значительно различаться в зависимости от географического положения и социо-экономических факторов [7, 15, 26, 63, 96, 130].

Распространенность РА демонстрирует значительные региональные различия, что подчеркивает необходимость регионально ориентированных стратегий в области общественного здравоохранения и исследований. В Европе и Северной Америке распространенность РА колеблется от 0.5% до 1%, что является одним из самых высоких показателей в мире. Например, в Соединенных Штатах около 1.3 миллиона человек страдают от этого заболевания. Эти данные свидетельствуют о значительной нагрузке на системы здравоохранения в этих регионах, требуя адаптации медицинских и социальных услуг для удовлетворения потребностей этой категории пациентов [63, 96].

В странах Азии общая распространенность РА, как правило, немного ниже, чем в Западных странах, и в некоторых азиатских странах, таких как Япония, заболеваемость составляет около 0.3%. Эти различия могут быть связаны с генетическими особенностями населения, а также с различиями в диете, образе жизни и доступности медицинского обслуживания. Разнообразие в распространенности РА в разных регионах подчеркивает важность проведения локализованных эпидемиологических исследований для понимания факторов риска и разработки эффективных программ профилактики и лечения [9, 63, 108].

В Африке и Южной Америке ситуация с распространенностью РА остается менее изученной из-за ограничений в системах здравоохранения и недостатка эпидемиологических данных. Отсутствие надежной статистической информации затрудняет разработку адекватных медицинских и социальных стратегий для борьбы с РА в этих регионах. Это подчеркивает необходимость инвестирования в здравоохранение и научные исследования для улучшения качества жизни пациентов, страдающих ревматоидным артритом [108, 130].

Таким образом, глобальные и региональные исследования распространенности РА необходимы для определения общей картины

бремени этого заболевания на мировом уровне. Понимание этой динамики позволит научному сообществу и органам здравоохранения разрабатывать целевые, основанные на данных стратегии для предотвращения, ранней диагностики и эффективного лечения РА. Такие меры могут значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить социально-экономическое бремя заболевания.

Данные опубликованные в отечественными исследователями также свидетельствуют о распространенности заболевания в пределах от 0,5 до 1 % населения Узбекистане. Также эти исследования подчеркивают, что заболевание чаще встречается у женщин, в соотношении 3:1 и развивается в основном у взрослых в возрасте от 30 до 50 лет, но может начаться в любом возрасте, затрагивая широкий демографический спектр [18, 30, 31, 33, 34]. При этом таких эпидемиологических исследований и их методологическая качество значительно ограничено не только в нашей стране но и во всех странах центральной Азии.

РА проявляется широким спектром клинических симптомов, наиболее частыми из которых являются суставные проявления: боли в суставах у 90% пациентов, отеки и утренняя скованность, которая затрагивает до 80% больных. Системные проявления включают утомляемость, отмечаемую у 85% пациентов, анемию, которая развивается примерно у 60% больных, а также воспалительные процессы, поражающие внесуставные органы и системы. Кроме того, РА может вызывать серьезные осложнения, включая остеопороз у 40% пациентов, сердечно-сосудистые заболевания у 50% больных и легочные нарушения у 30% пациентов, что значительно усугубляет течение заболевания и может привести к снижению качества жизни. Сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее частыми причинами ухудшения здоровья и смерти среди пациентов с РА, причем риск развития таких осложнений увеличивается вдвое по сравнению с общей популяцией из-за системного воспаления и долгосрочного применения противовоспалительной терапии [24, 57, 59, 62, 125].

Эпидемиология факторов риска РА демонстрирует значительные различия в распределении и влиянии этих факторов на вероятность развития заболевания. Генетические предрасположенности, особенно связанные с аллелями HLA-DRB1, увеличивают риск развития РА в 2-3 раза, что подтверждается наличием этих аллелей у 60-70% пациентов с РА по сравнению с 20-30% в общей популяции [53, 130].

Курение табака значительно усиливает риск РА, особенно у лиц с генетической предрасположенностью. Курильщики с определенными генетическими маркерами подвергаются риску заболевания в 5-6 раз выше,

чем не курящие. Курение увеличивает риск РА не только через иммунные механизмы, но и за счет воздействия на микробиом кишечника, изменяя его состав и функции, что может приводить к развитию воспалительных процессов в организме [47, 58, 74].

Профессиональные воздействия, такие как длительный контакт с асбестом или силикой, увеличивают риск РА примерно в два раза. Эти данные подчеркивают важность рабочих условий и необходимость использования средств индивидуальной защиты для снижения воздействия вредных веществ на здоровье [73, 89, 119].

Также, наличие периодонтита, воспалительного заболевания десен, ассоциируется с увеличением риска РА в 2 раза. Это может быть связано с тем, что хроническое воспаление в полости рта может активизировать системные иммунные механизмы, что усугубляет или способствует развитию аутоиммунных реакций в организме [66, 80, 120].

Изучение и понимание эпидемиологии факторов риска РА имеет критическое значение для разработки стратегий профилактики, ранней диагностики и индивидуализированного подхода к лечению этого заболевания, позволяя предотвращать его развитие или уменьшать тяжесть проявлений.

РА оказывает многоаспектное воздействие на физическое, психологическое и социальное благополучие пациентов. Физические последствия РА включают хронические боли в суставах, которые испытывают до 90% пациентов, а также снижение подвижности и физической активности из-за утренней скованности и отеков, затрагивающих 80% больных. Эти симптомы приводят к ухудшению функционального состояния суставов и могут стать причиной инвалидности в 40% случаев, существенно ограничивая выполнение повседневных задач и уменьшая качество жизни [36, 125, 127].

Психологически РА вызывает значительные стрессы из-за хронической боли и неопределенности течения заболевания, что часто приводит к развитию депрессии и тревожных расстройств у 30% пациентов. Постоянная утомляемость, которую отмечают 85% пациентов, усугубляет психологические проблемы, снижая способность к работе и социальной активности [70, 71, 93].

Социальные последствия РА также значительны, поскольку заболевание ограничивает профессиональную деятельность и социальное взаимодействие, что может привести к социальной изоляции и снижению самооценки. Работоспособность снижается у более чем 50% пациентов в течение первых 10 лет заболевания, что ведет к уменьшению дохода и ухудшению социального статуса. Важность поддержки со стороны семьи и общества в

управлении РА не может быть недооценена, так как эмоциональная и физическая поддержка способствует улучшению общего состояния и адаптации к изменениям жизни, вызванным заболеванием [10, 22, 45, 68, 99].

Качество жизни и повседневная функциональность пациентов с РА значительно ухудшаются из-за хронического характера заболевания. РА влияет на физические способности, снижая мобильность и самостоятельность в выполнении повседневных задач. Статистические данные показывают, что до 40% пациентов с РА испытывают значительные ограничения в ежедневной активности, которые могут привести к полной потере самообслуживания и потребности в постоянной помощи. Эти ограничения вызваны не только болями и скованностью, но и сопутствующими утомляемостью и снижением физической выносливости, которые отмечают более 85% пациентов [1, 6, 23, 87, 109, 121].

Психологические аспекты, такие как тревога и депрессия, также вносят значительный вклад в ухудшение качества жизни. Исследования показывают, что приблизительно 30% пациентов с РА страдают от этих психологических расстройств, что усугубляет снижение общей жизненной активности и способности к социальной адаптации. Таким образом, психологическое состояние тесно связано с физическим здоровьем и играет ключевую роль в общей оценке качества жизни у данной группы пациентов [1, 87, 99, 109].

Социальные аспекты, включая взаимоотношения в семье и обществе, профессиональную деятельность и участие в общественной жизни, также значительно ограничиваются при РА. Потеря трудоспособности, происходящая у более чем 50% пациентов в течение первых 10 лет болезни, приводит к ухудшению экономического положения и снижению социального статуса. Поддержка со стороны близких и доступ к адаптированным социальным услугам могут существенно помочь в улучшении качества жизни и уменьшении социальной изоляции, с которой сталкиваются многие пациенты с РА [10, 22, 45].

Расходы, связанные с лечением и управлением РА, оказывают значительное давление как на индивидуальные бюджеты пациентов, так и на экономику здравоохранения в целом. Средние годовые затраты на лечение одного пациента с РА варьируются от 20,000 до 30,000 долларов США, включая прямые медицинские расходы на фармакотерапию, физиотерапию и регулярные медицинские осмотры. Дополнительные расходы включают косвенные издержки, такие как потеря трудоспособности и уменьшение производительности труда, что увеличивает общую экономическую нагрузку [4, 5, 61, 72].

Экономическое бремя РА на системы здравоохранения и общество также включает увеличение затрат на долгосрочное управление хроническими состояниями, повторные госпитализации и дорогостоящие хирургические вмешательства, такие как замена суставов. Оценки показывают, что общие годовые расходы на здравоохранение, связанные с РА, могут составлять до 1% ВВП в развитых странах, подчеркивая необходимость более эффективного управления ресурсами и внедрения профилактических программ для снижения общей стоимости лечения РА [15, 61, 72].

Таким образом, РА является не только медицинской, но и значительной экономической проблемой, требующей комплексного подхода в лечении и управлении, чтобы минимизировать его влияние на пациентов и общество. Внедрение ранней диагностики и целенаправленных терапевтических стратегий может существенно уменьшить как прямые, так и косвенные затраты, связанные с РА, способствуя улучшению общественного здоровья и экономической стабильности.

Существующие терапевтические стратегии для лечения РА сталкиваются с рядом ограничений, которые затрагивают их эффективность, безопасность и соблюдение пациентами рекомендаций по лечению. Несмотря на значительные успехи в разработке медикаментозных средств, таких как биологические препараты, многие пациенты не достигают полной ремиссии или стабильного контроля над заболеванием. Статистика показывает, что около 30-40% пациентов испытывают недостаточный ответ на стандартное лечение, что требует пересмотра и оптимизации терапевтических подходов [5, 27, 49, 51, 114].

Кроме того, безопасность длительного применения сильнодействующих препаратов остаётся актуальной проблемой. Побочные эффекты, такие как повышенный риск инфекций, поражения органов и развитие остеопороза, вызывают озабоченность у врачей и пациентов. Эти факторы также влияют на соблюдение пациентами рекомендаций по лечению, поскольку страх перед побочными эффектами может приводить к прерыванию или изменению назначенной терапии без консультации с врачом [44, 111].

С учетом возрастающих ожиданий пациентов и необходимости в более эффективных и безопасных терапевтических решениях, на первый план выходят запросы на индивидуализацию лечения РА. Пациенты стремятся к активному участию в процессе лечения и ожидают от терапии не только улучшения клинических показателей, но и повышения качества жизни, снижения побочных эффектов и удобства применения лекарственных форм [29, 65, 111, 122, 126]. В этом контексте особое значение приобретает разработка терапевтических стратегий, ориентированных на максимальное

соответствие индивидуальным потребностям и предпочтениям пациентов, что может включать использование комбинированных терапий, точечных молекулярных мишеней и усовершенствованных методов диагностики для точного прогнозирования ответа на лечение.

1.3 Современные основы патогенеза ревматоидного артрита

Современное понимание патогенеза РА все более углубляется благодаря расширению знаний о взаимодействии генетических, иммунологических и внешних факторов. Генетическая предрасположенность играет значительную роль в риске развития РА, что особенно заметно на примере аллелей HLA-DRB1. Наличие определенных вариантов этих аллелей увеличивает вероятность развития заболевания в 2-3 раза по сравнению с общей популяцией. Эти данные, подтвержденные в исследованиях 60-70% пациентов с РА, подчеркивают значимость генетических маркеров в диагностике и подходах к лечению [4, 53, 74, 90, 119].

Иммунологические аспекты РА также вносят вклад в понимание механизмов его развития. Активация аутоиммунного ответа, в частности, образование аутоантител, таких как ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, указывает на нарушение иммунной толерантности, которое приводит к хроническому воспалению и повреждению суставов. Эти процессы подкрепляются взаимодействием Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в поддержании воспаления и тканевой деструкции. Это знание мотивирует разработку новых терапевтических агентов, нацеленных на специфические иммунные мишени [16, 28, 46, 64, 69, 110, 129].

Внешние факторы, такие как курение, инфекции и стресс, также важны в контексте РА. Они могут усиливать воспалительный процесс или способствовать его запуску у генетически предрасположенных индивидуумов. Понимание роли этих факторов в патогенезе РА может помочь в разработке профилактических мер и повышении эффективности лечения путем управления или модификации образа жизни пациентов [47, 58, 70, 93, 109].

Таким образом, интеграция генетических, иммунологических и экологических данных открывает новые горизонты в понимании и лечении РА. Основываясь на этих данных, можно не только улучшить существующие подходы к терапии, но и разработать новые, более целенаправленные стратегии, которые будут нацелены на коррекцию конкретных механизмов заболевания. Это направление исследований обещает существенное снижение нагрузки от РА на пациентов благодаря более эффективной и персонализированной медицинской помощи.

На клеточном уровне РА характеризуется сложным взаимодействием между различными компонентами иммунной системы, что приводит к хроническому воспалению и постепенному разрушению суставов. В центре этих процессов находятся Т-лимфоциты и В-лимфоциты, которые активно участвуют в развитии воспаления. Т-лимфоциты, в частности, дифференцируются в направлении Th1 и Th17 клеток. Th1 клетки производят интерферон-гамма (IFN- γ), который стимулирует активацию макрофагов и продукцию прозапальных цитокинов, в то время как Th17 клетки секретируют интерлейкин-17 (IL-17), который играет ключевую роль в поддержании воспаления и стимуляции других воспалительных клеток к выработке цитокинов, таких как TNF- α и IL-6. Эти цитокины воздействуют на синовиальные фибробласты, усиливая воспалительный процесс и способствуя разрушению хряща и кости [41, 55, 88, 107].

В-лимфоциты также играют значительную роль в патогенезе РА, поскольку они не только производят антитела, включая ревматоидный фактор, но и представляют антигены Т-лимфоцитам, тем самым поддерживая воспалительную реакцию. Кроме того, В-лимфоциты могут секретировать цитокины, которые способствуют прогрессированию воспалительного процесса в суставах. Важность В-лимфоцитов подчеркивается использованием в терапии РА моноклональных антител, таких как ритуксимаб, который нацелен на уничтожение этих клеток [42, 131].

Эти механизмы подчеркивают важность таргетной терапии, направленной на конкретные молекулярные пути, участвующие в патогенезе РА. Исследования, направленные на изучение и модуляцию работы Th17 и В-лимфоцитов, могут привести к разработке новых, более эффективных методов лечения, которые могли бы более точно и целенаправленно подавлять воспаление без широкого иммуносупрессивного действия, характерного для традиционных подходов [35, 77, 115].

TNF- α и IL-6 имеют многофункциональное воздействие на воспалительный процесс. TNF- α увеличивает проницаемость сосудов, что облегчает проникновение иммунных клеток в суставную ткань и усиливает воспалительный ответ. Также TNF- α стимулирует выработку дополнительных воспалительных цитокинов и активирует остеокласты, что приводит к усилению эрозии костей. IL-6 способствует не только активации острой фазы воспаления, увеличивая уровни С-реактивного белка и ускоряя скорость оседания эритроцитов, но и играет роль в системных проявлениях РА, таких как утомляемость и анемия. Кроме того, IL-6 влияет на метаболические процессы в костной ткани, способствуя развитию остеопороза [40, 60, 91].

Взаимодействие между иммунной системой и синовиальной оболочкой сустава играет центральную роль в развитии РА. Синовиальные фибробласты, находящиеся под влиянием цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-17, активируются и начинают интенсивно продуцировать разрушающие ферменты — металлопротеиназы. Эти ферменты разлагают компоненты внеклеточного матрикса суставов, в частности, коллаген и протеогликаны, что приводит к деструкции хряща. Процесс разрушения суставов происходит у 70-80% пациентов с РА, ускоряя прогрессирование заболевания и усугубляя его симптомы [38, 132].

Эта активность синовиальных фибробластов вызывает хроническое воспаление в суставной капсуле, что приводит к постоянным болям и отекам, затрагивающим более 90% пациентов. Воспалительный процесс в суставах также ограничивает их подвижность, вызывая стойкую скованность, особенно утром, что отмечается у 80% больных РА. Долгосрочные последствия таких изменений включают снижение функциональной активности и потерю трудоспособности, что наблюдается у 40-50% пациентов в течение первых пяти лет после постановки диагноза [14, 17, 21, 81].

Таким образом, патогенез РА представляет собой сложный многофакторный процесс, в котором важнейшую роль играют как генетические, так и иммунологические механизмы. Понимание этих механизмов открывает пути для разработки новых целенаправленных терапий, способных эффективно контролировать активность заболевания и улучшать прогноз и качество жизни пациентов.

1.4 Современные основы терапии ревматоидного артрита

Болезнь модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), являются основой терапии этого заболевания, так как они не только облегчают симптомы, но и способны замедлить или даже остановить прогрессирование заболевания. БМАРП делятся на две основные группы: традиционные синтетические БМАРП и биологические БМАРП.

Традиционные синтетические БМАРП включают метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин. Метотрексат считается золотым стандартом лечения РА, так как он эффективен в уменьшении воспалительных процессов и защищает суставы от дальнейшего разрушения. Механизм действия метотрексата включает ингибирование фермента дигидрофолатредуктазы, что приводит к снижению синтеза пуринов и пиримидинов, необходимых для синтеза ДНК, что, в свою очередь, подавляет деление клеток иммунной системы [35, 85].

Метотрексат является одним из наиболее широко применяемых и эффективных БМАРП для лечения РА. Этот препарат демонстрирует высокую эффективность в уменьшении воспалительных процессов и замедлении или остановке разрушения суставов. Механизм его действия основан на ингибировании фермента дигидрофолатредуктазы, что приводит к снижению синтеза пуринов и пиримидинов, необходимых для синтеза ДНК. Это снижает способность иммунных клеток к делению, тем самым уменьшая воспалительную реакцию. Метотрексат используется как в монотерапии, так и в комбинации с другими БМАРП, обычно рекомендуется начинать лечение как можно раньше после диагностирования РА, чтобы максимально уменьшить или предотвратить суставное разрушение [83, 85, 128].

Лефлуномид, другой традиционный синтетический БМАРП, также играет важную роль в лечении РА. Этот препарат действует путем ингибирования митохондриального фермента, который необходим для синтеза пиридимидинов. Благодаря этому лефлуномид эффективно уменьшает пролиферацию лимфоцитов и других клеток, участвующих в воспалительном процессе. Лефлуномид особенно полезен для пациентов, которые не могут принимать метотрексат из-за его побочных эффектов или недостаточной эффективности. Клинические исследования показывают, что лефлуномид может значительно улучшить симптомы РА и качество жизни пациентов, снижая активность заболевания и предотвращая дальнейшее повреждение суставов [20, 37, 105].

Сульфасалазин является еще одним традиционным БМАРП, который используется для лечения РА, особенно при легких и среднетяжелых формах заболевания. Этот препарат обладает как противовоспалительными, так и иммуномодулирующими свойствами. Механизм его действия не полностью изучен, но предполагается, что сульфасалазин ингибирует высвобождение прозапальных цитокинов и может стабилизировать мембрану лизосом, предотвращая высвобождение воспалительных ферментов. Сульфасалазин также показывает хорошие результаты в комбинированной терапии с другими БМАРП, улучшая общий терапевтический эффект и предоставляя дополнительные варианты для пациентов, у которых один препарат не дает достаточного улучшения [84, 102].

Гидроксихлорохин, изначально использовавшийся для лечения малярии, также применяется в терапии РА благодаря своим умеренным иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам. Он особенно эффективен в начальных стадиях заболевания или как составная часть комбинированной терапии. Гидроксихлорохин предотвращает активацию иммунных клеток и уменьшает выработку прозапальных цитокинов, что

помогает снизить воспаление и улучшить клинические симптомы РА. Кроме того, этот препарат имеет относительно низкий профиль побочных эффектов, что делает его подходящим для длительного использования [103, 104].

Биологические БМАРП, такие как ингибиторы TNF (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) и другие целевые агенты, включая антагонисты IL-6 (тосилизумаб), Т-клеточные активаторы (абатасепт) и В-клеточные ингибиторы (ритуксимаб), действуют, нацеливаясь на специфические компоненты иммунной системы, которые способствуют воспалению и разрушению суставов. Например, ингибиторы TNF блокируют действие альфа фактора некроза опухоли, ключевого воспалительного медиатора при РА, тем самым снижая воспаление и предотвращая разрушение суставов. Антагонисты IL-6 уменьшают производство воспалительных цитокинов, а В-клеточные ингибиторы препятствуют развитию и функционированию В-лимфоцитов, которые ответственны за производство аутоантител [35, 50, 52, 111].

Адалимумаб является одним из ключевых биологических БМАРП, используемых для лечения РА. Этот препарат представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на тумор некрозирующий фактор альфа (TNF- α), который играет важную роль в патогенезе РА. Ингибирование TNF- α адалимумабом приводит к значительному уменьшению воспаления и замедлению разрушения суставов. Клинические испытания показали, что примерно 60% пациентов, принимающих адалимумаб, достигают значительного улучшения по критериям Американской коллегии ревматологии (АКР), включая снижение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов [50, 92, 118, 123].

Применение адалимумаба обычно рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой формой РА, у которых наблюдается недостаточный ответ на традиционные синтетические БМАРП или при наличии противопоказаний к их использованию. Адалимумаб особенно эффективен в комбинации с метотрексатом, хотя его можно применять и в монотерапии. Препарат вводится субкутанно, обычно каждые две недели, что удобно для пациентов и позволяет поддерживать необходимую концентрацию лекарства в крови, минимизируя при этом побочные эффекты [50, 52].

Однако, несмотря на высокую эффективность адалимумаба в лечении РА, у препарата есть ряд потенциальных побочных эффектов. К ним относятся инфекции, включая туберкулез и другие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, которые могут быть более тяжелыми из-за подавления иммунной системы. Поэтому перед началом терапии адалимумабом необходимо провести тщательное медицинское обследование для исключения активных или скрытых инфекций. Также существует риск развития

аллергических реакций, лимфомы и других злокачественных новообразований, что требует регулярного медицинского контроля в процессе лечения [52, 111].

Необходимо подчеркнуть, что адалимумаб, как и другие биологические агенты, значительно улучшает качество жизни пациентов с РА за счет уменьшения боли, улучшения подвижности суставов и снижения утомляемости. Пациенты, принимающие адалимумаб, часто отмечают улучшение общего самочувствия и возвращение к активной социальной и профессиональной жизни. Важно, что своевременное начало терапии адалимумабом может предотвратить дальнейшее повреждение суставов и значительно замедлить прогрессирование РА, что делает этот препарат ценным инструментом в арсенале современной ревматологии [92, 118, 123].

Комбинация адалимумаба и метотрексата продолжает оставаться жизненно важной стратегией в персонализированной медицине для лечения РА. Эта терапевтическая комбинация может демонстрировать значительное улучшение клинических исходов у большинства пациентов, снижая активность заболевания и улучшая функциональное состояние суставов. Метотрексат, работая как ингибитор синтеза ДНК, эффективно уменьшает иммунную активность, в то время как адалимумаб, целевой биологический препарат, блокирует тумор некрозирующий фактор альфа (TNF- α), критический медиатор воспаления при РА. Вместе они обеспечивают мощное синергетическое действие, которое может предотвратить или значительно замедлить прогрессирование заболевания. Именно благодаря таким комбинациям современная ревматология может предложить индивидуализированный подход к лечению, опираясь на конкретные клинические потребности и ответы каждого пациента, что в итоге приводит к улучшению качества жизни и снижению общих затрат на здравоохранение [102, 123].

Комбинируемая терапия в лечении РА имеет ряд важных преимуществ и обоснований. Одна из главных причин использования комбинации различных терапевтических агентов заключается в стремлении максимизировать эффективность лечения, снижая при этом риск развития побочных эффектов и устойчивости к лекарственным средствам. Например, метотрексат, традиционный синтетический БМАРП, часто используется в сочетании с биологическими препаратами, такими как адалимумаб, для достижения лучшего контроля над активностью заболевания и улучшения долгосрочных исходов. Эта стратегия позволяет действовать на различные пути воспалительного процесса, что обеспечивает более комплексное воздействие на патогенез РА [75, 95, 97].

Исследования показывают, что комбинация метотрексата и биологических агентов, таких как адалимумаб, значительно улучшает клинические показатели у пациентов с РА по сравнению с монотерапией каждым из препаратов отдельно. В частности, данные клинических испытаний указывают на то, что приблизительно 75% пациентов, получающих комбинированную терапию, достигают критериев улучшения по шкале АCR50, что означает уменьшение числа воспаленных и болезненных суставов на 50% и более. Это значительно превышает результаты, достигаемые при использовании метотрексата или адалимумаба в отдельности, где этот показатель составляет около 40-50% [118, 123].

Кроме того, комбинация метотрексата и адалимумаба способствует более выраженному замедлению прогрессирования структурных повреждений суставов, что подтверждается данными рентгенографических исследований. Пациенты, получающие комбинированную терапию, демонстрируют значительно меньшее увеличение эрозий и сужение суставного пространства, что указывает на замедление деструктивных процессов в суставах. Эти данные подчеркивают важность раннего начала комбинированной терапии для предотвращения долгосрочных осложнений и ухудшения функционального состояния суставов [43, 113].

Таким образом, БМАРП играют важную роль в управлении ревматоидным артритом, предоставляя широкий спектр опций, которые могут быть адаптированы для отвечать на конкретные потребности каждого пациента. Использование этих препаратов и их комбинаций в сочетании с другими методами лечения может значительно улучшить качество жизни пациентов, снизить симптомы и замедлить прогрессирование заболевания.

Инновационный подход к лечению РА включает комбинирование адалимумаба с метотрексатом, что позволяет адресовать существующие пробелы в терапии. Метотрексат, давно установленный в качестве основного лекарства в лечении РА, эффективен в уменьшении симптомов и замедлении прогрессирования заболевания, однако не все пациенты достигают полной ремиссии или значительного улучшения. Добавление адалимумаба, моноклонального антитела, нацеленного на TNF- α , к терапевтическому режиму создает синергетический эффект, увеличивая вероятность достижения клинической ремиссии и улучшения качества жизни пациентов. Статистика показывает, что комбинация этих препаратов приводит к улучшению клинических показателей у 75% пациентов, в сравнении с 50% у тех, кто принимает только метотрексат [43, 113].

Эта комбинация также способствует более значительному снижению активности заболевания. Исследования демонстрируют, что комбинированная

терапия адалимумабом и метотрексатом значительно уменьшает проявления воспаления на уровне молекулярных и клеточных механизмов, что приводит к более быстрому и стойкому улучшению состояния пациентов. Кроме того, комбинированное лечение уменьшает риск развития суставных увечий и ухудшения функционального состояния, что подтверждается рентгенографическими данными о замедлении прогрессирования структурных повреждений суставов [76, 101, 113].

Помимо клинической эффективности, комбинация метотрексата и адалимумаба может улучшить общее удовлетворение пациентов их лечением. Улучшение общего самочувствия, снижение боли и воспаления, повышение способности к выполнению повседневной деятельности значительно повышают качество жизни. Пациенты могут отмечать большую эффективность комбинированного подхода в сравнении с монотерапией, что также способствует повышению адгерентности к лечению. Таким образом, комбинированная терапия не только улучшает непосредственные лечебные показатели, но и влияет на долгосрочное прогнозирование заболевания [76, 113].

Исследования демонстрируют, что комбинация метотрексата и адалимумаба значительно улучшает шансы на достижение клинической ремиссии у пациентов с РА по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов в отдельности. Эффективность комбинированной терапии подтверждается клиническими исследованиями: около 75% пациентов, принимающих комбинацию метотрексата и адалимумаба, достигают значительного улучшения по шкале АCR50, что вдвое превышает показатели тех, кто принимает только одно из лекарств, где этот показатель составляет приблизительно 50%. Эти результаты подчеркивают значимость синергетического эффекта обоих препаратов в управлении воспалительными процессами и иммунной реакцией при РА [43, 113].

Комбинированная терапия не только улучшает симптомы заболевания, но и оказывает значительное влияние на замедление прогрессирования структурных повреждений суставов, что видно на рентгеновских снимках. Это обусловлено тем, что адалимумаб, блокируя TNF- α , эффективно уменьшает воспаление и предотвращает дальнейшее разрушение суставного хряща, в то время как метотрексат подавляет активность иммунной системы, снижая общую активность заболевания. Такое сочетание позволяет остановить или замедлить эрозию костей и уменьшить сужение суставных промежутков, что существенно снижает риск возникновения инвалидности у пациентов с РА [76, 97].

С точки зрения пациентов, комбинация метотрексата и адалимумаба значительно улучшает качество жизни. Уменьшение болевых ощущений, увеличение подвижности суставов и снижение утомляемости позволяют пациентам вести более активный образ жизни. Повышение эффективности лечения также ведет к улучшению психологического состояния пациентов, поскольку они испытывают меньше стресса от симптомов заболевания и чувствуют себя более уверенно в возможности контролировать свое состояние [76, 101].

Сохранение функциональности суставов и замедление прогрессирования РА является основной целью в ревматологии, и комбинация метотрексата с адалимумабом эффективно способствует достижению этой цели. Эта комбинированная терапия позволяет не только управлять текущими симптомами, но и предотвращает долгосрочные осложнения, такие как деформация суставов и снижение их подвижности. У пациентов, получающих такое лечение, наблюдается более низкая частота хирургических вмешательств, связанных с РА, что напрямую свидетельствует о замедлении патологических изменений в суставах [100, 127].

Кроме того, комбинация адалимумаба и метотрексата демонстрирует экономическую выгоду для систем здравоохранения. Несмотря на относительно высокую стоимость биологических препаратов, использование этих средств в комбинации с традиционными БМАРП может снизить общие расходы на лечение РА за счет уменьшения числа обращений за медицинской помощью, сокращения длительности стационарного лечения и уменьшения необходимости в хирургическом вмешательстве. Эффективное управление РА не только улучшает качество жизни пациентов, но и обеспечивает более рациональное использование ресурсов здравоохранения [116, 124]. Наконец, успешные результаты комбинированной терапии метотрексата и адалимумаба способствуют развитию персонализированного подхода в лечении РА. Индивидуальный подход к выбору лечения, учитывающий особенности каждого пациента, становится возможным благодаря глубокому пониманию механизмов действия препаратов и их комбинаций. Определение оптимальных комбинаций для конкретного пациента позволяет достичь наилучшего контроля над заболеванием, минимизируя при этом побочные эффекты и улучшая общее состояние здоровья.

Введение инновационных комбинаций в лечение РА, таких как метотрексат и адалимумаб, представляет собой значительный шаг вперед в персонализированной медицине. Такой подход позволяет не только эффективно бороться с симптомами и прогрессированием заболевания, но и предоставляет возможность для более тонкой настройки лечебных стратегий

в зависимости от индивидуальных особенностей каждого пациента. Именно поэтому текущие и будущие исследования в области комбинированной терапии РА остаются в фокусе мирового медицинского сообщества, стремящегося достичь максимально возможных результатов в лечении этого сложного заболевания.

Несмотря на значительные успехи в исследованиях комбинации метотрексата и адалимумаба в лечении РА, существуют определенные ограничения, которые необходимо учитывать. Одним из ключевых аспектов, требующих дополнительного изучения, является вопрос о различных дозировках препаратов в комбинированной терапии. Большинство существующих исследований фокусируется на стандартных дозировках, однако потенциальное влияние различных комбинаций доз на эффективность и безопасность лечения остается недостаточно изученным. Это ограничение снижает возможность полноценного понимания того, как наилучшим образом адаптировать лечение к индивидуальным потребностям пациентов, что особенно важно в контексте персонализированной медицины [78, 113].

Кроме того, в текущих исследованиях недостаточно внимания уделяется мониторингу биомаркеров, таких как картридж-олигомерный матриксный белок (СОМР), который является показателем степени повреждения суставов и может служить важным индикатором прогрессирования РА и ответа на лечение. Измерение уровня СОМР в ходе комбинированной терапии метотрексата и адалимумаба могло бы предоставить дополнительные данные о механизмах, лежащих в основе терапевтического воздействия данных препаратов, а также помочь в оптимизации лечебных режимов [98, 117, 124].

Отсутствие данных о различных комбинациях дозировок и недостаточный мониторинг ключевых биомаркеров ведет к тому, что врачи и исследователи не всегда могут точно определять, какие пациенты наилучшим образом откликаются на лечение, и какие могут столкнуться с потенциальными рисками или нежелательными эффектами. Это подчеркивает необходимость более глубокого и систематического подхода к исследованию в этой области.

Таким образом, для улучшения существующих стратегий лечения РА и оптимизации комбинированной терапии необходимы дополнительные исследования, ориентированные на изучение различных дозировок препаратов и включающие тщательный мониторинг биомаркеров. Это позволит не только повысить эффективность терапии, но и обеспечить её большую безопасность для пациентов, способствуя индивидуализации лечебных подходов в рамках персонализированной медицины.

В этой главе монографии рассматриваются различные аспекты РА, начиная от патогенеза до клинических проявлений и современных подходов к лечению. Основное внимание уделено взаимодействию генетических и иммунологических факторов в развитии заболевания, а также значению ранней диагностики и комплексной терапии. Обсуждаются не только традиционные методы лечения, такие как использование БМАРП, но и новейшие биологические препараты, позволяющие целенаправленно воздействовать на воспалительные процессы в организме пациентов с РА. Рассмотрены эпидемиологические данные, отражающие распространенность РА в различных регионах мира, что подчеркивает глобальное бремя этого заболевания. Анализируется влияние РА на качество жизни пациентов, включая физическую функциональность и социально-экономические последствия. Значительное внимание уделено изучению патогенетических механизмов РА, в том числе роли Т-лимфоцитов и цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-17, в развитии воспалительного процесса и деструкции суставов. Также глубоко обсуждаются инновационные подходы в лечении, таких как таргетные терапии, которые направлены на улучшение клинических исходов и уменьшение побочных эффектов. Также подчеркивается необходимость персонализированной медицины и определения генетических маркеров, которые могут предсказать ответ на лечение, что может революционизировать подходы к лечению РА в будущем.

Значение данной темы монографии неоспоримо, учитывая высокую распространенность РА и его значительное воздействие на качество жизни пациентов. Исследование направлено на улучшение понимания патогенеза и разработку более эффективных стратегий лечения, что имеет важное значение для медицинской науки и практики.

Исследования, посвященные изучению комбинации адалимумаба и метотрексата в лечении РА, имеет значительное клиническое и социальное значение. Изучение иммунологических изменений у пациентов, получающих комбинированную терапию позволяет глубже понять механизмы их воздействия на болезнь. Особо важно изучение эффективности комбинированной терапии в достижении клинической ремиссии и замедлении прогрессирования заболевания, что подчеркивает важность дальнейших исследований в этом направлении. Комбинированная терапия адалимумаба и метотрексата также способствует развитию персонализированной медицины в лечении РА, поскольку различные дозировки и режимы лечения могут быть адаптированы в зависимости от индивидуальных характеристик пациента и прогноза ответа на терапию. Это подчеркивает необходимость идентификации биомаркеров, которые могут предсказывать ответ на лечение, что в свою

очередь может значительно улучшить качество жизни пациентов и сократить затраты на здравоохранение, связанные с неэффективными методами лечения.

Таким образом, настоящее исследование не только вносит вклад в теоретическое понимание патогенеза РА, но и имеет важное практическое значение для клинической практики, обеспечивая основу для разработки более целенаправленных и экономически эффективных терапевтических стратегий. В этом контексте исследование комбинации адалимумаба и метотрексата является примером инновационного подхода к лечению хронических воспалительных заболеваний, что подчеркивает роль научных исследований в продвижении медицинской науки и улучшении здоровья населения.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Данная работа представляет собой проспективное наблюдательное исследование, в котором участвовали 158 пациентов с ревматоидным артритом средней в возрасте от 18 до 63 лет (табл. 2.1), в отделении ревматологии 2-клиники СамГМУ в период с 2021 до 2024 года. Размер выборки определялся в соответствии с количеством пациентов, посещающих клинику и удовлетворяющих как критериям включения, так и нашим критериям исключения, а также минимальным статистическим требованиям.

Все больные были разделены на три группы в зависимости от полученной терапии. В основную группу были включены 58 больных ревматоидным артритом после неадекватного ответа на терапию с метотрексатом. В частности, 31 больных основной группы далее были включены в группу IA где больным было назначено 40мг адалимумаба (подкожно, раз в каждые 2 недели) в комбинации с 7.5 мг метотрексата (подкожно раз в каждую неделю) в течении 9 месяцев. Остальные 27 больных были включены в группу IB где больным было назначено 40мг адалимумаба (подкожно, раз в каждые 2 недели) в комбинации с 15 мг метотрексата (подкожно раз в каждую неделю) в течении 9 месяцев. Группу сравнения составили 100 больных с ревматоидным артритом получавших терапию только метотрексатом в дозе 15 мг раз в неделю.

Группу IA составили 26 (83.9%) женщин и 5(16.1%) мужчин в возрасте 41.1 ± 6.8 лет со средней продолжительностью заболевания 5.0 ± 1.9 лет. Индекс массы тела (ИМТ) больных в данной группе составила 25.9 ± 4.6 кг/м².

Группу IB составили 18 (66.7%) женщин и 9 мужчин (33.3%) в возрасте 41.8 ± 14.7 лет со средней продолжительностью заболевания 3.2 ± 1.2 лет. Индекс массы тела (ИМТ) больных основной группы составила 24.3 ± 5.7 кг/м².

Группу сравнения составили 82 (82.0%) женщин и 18 мужчин (18,0%) в возрасте 39.4 ± 9.2 лет со средней продолжительностью заболевания 4.8 ± 1.9 лет. Индекс массы тела (ИМТ) больных группы сравнения составила 25.3 ± 5.3 кг/м². При анализе результатов распределения больных по полу статистически значимых различий между сравниваемыми группами установлено не было.

Таблица 2.1.

Демографические характеристики групп больных

	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
Возраст, лет (m±sd)	41.1 ± 6.79	39.7 ± 8.71	39.4 ± 9.2	p1=0.26

				p2=0.89
Мужчины n(%)	5(16.1%)	3 (11.1%)	18 (18.0%)	p1>0.98 p2>0.57
Женщины n(%)	26 (83.9%)	24 (88.9%)	82 (82.0%)	p1=0.98 p2=0.57
ИМТ (кг/м ²)	25.9±4.6	24.4±3.9	25.3±5.3	p1=0.53 p2=0.31
Длительность заболевания (лет)	5.0±1.9	4.9±1.8	4.8±1.9	p1=0.67 p2=0.74
Длительность заболевания <3 года	9 (29.0%)	7 (25.9%)	29 (29.0%)	p1=0.97 p2=0.95
Длительность заболевания 3-5 лет	12 (38.7%)	11 (40.7%)	44 (44.0%)	p1=0.93 p2=0.97
Длительность заболевания >5 лет	10 (32.3%)	9 (33.3%)	27 (27.0%)	p1>0.96 p2>0.94

Примечание. Для сравнения использовались критерии Манна-Уитни-Уилкоксона и Фишера с уровнем достоверности $p < 0.05$.

Для включения пациентов в данное исследование мы применили следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения больных в исследование:

- Возраст ≥ 18 лет с диагнозом РА в соответствии с критериями АКР/EULAR.
- Умеренная или тяжелая активность РА, определяемая по шкале активности заболевания 28 (DAS28) > 3.2 .
- Без истории лечения с биологическими БМАРП.
- Положительный результат на РФ или антицитруллиновые белковые антитела (АЦЦП).
- Продолжительность заболевания не более 5 лет
- Информированное согласие
- Соответствие требованиям исследования и доступность

Критерии исключения больных в исследование:

- Тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, неконтролируемая гипертензия, тяжелая почечная или печеночная недостаточность и др.).
- Аллергия на терапевтические препараты
- Осложнения и деструкция костно-хрящевой ткани тяжелой степени
- Прием других биологических БМАРП за последние 2 года.

- Беременность или грудное вскармливание
- Когнитивные нарушения
- ВИЧ и другие иммунодефицитные состояния
- Отказ на соблюдении протокола исследования

2.2 Объективные методы исследования

Сбор демографических и клинических данных

Демографические данные: Возраст, пол, этническая принадлежность, профессия и условия жизни.

Подробный анамнез РА: Начало, продолжительность и прогрессирование признаков ревматоидного артрита. Предыдущие и текущие препараты для лечения заболевания, включая ответ и приверженность лечению. Частота и тяжесть обострений заболевания. История госпитализаций.

Коморбидные состояния: Выявление сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания почек и печени.

История приема лекарств: Текущий и прошлый прием лекарств с особым вниманием к потенциальному взаимодействию с БМАРП.

Социальная история: Статус курения, употребление алкоголя, профессиональные вредности и факторы образа жизни, влияющие на здоровье.

Также был произведен систематический обзор всех систем организма с целью выявления симптомов и состояний.

Клинический осмотр пациентов

Общий осмотр: Оценка общего внешнего вида, жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура) и признаков дыхательной недостаточности.

Осмотр дыхательных путей: Поиск деформаций грудной клетки, использование вспомогательных мышц. *Пальпация:* Проверка симметричного расширения грудной клетки. *Перкуссия:* Выявление участков тупости или гиперрезонанса.

Аускультация: Выслушивание хрипов, тресков или ослабленных дыхательных шумов.

Обследование сердечно-сосудистой системы: Для исключения кардиологических причин респираторных симптомов.

Неврологическое обследование: Базовая оценка для исключения неврологического дефицита.

2.3 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам был произведен общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ уровня электролитов, иммунологические исследования уровня цитокинов в крови а также исследования функционального состояния внешнего дыхания.

Общий анализ крови (ОАК)

Общий анализ крови (ОАК) начинается со взятия небольшого образца крови из вены, обычно в руке, с помощью пробирки, содержащей антикоагулянт. Этот анализ является комплексным, и для подсчета различных типов клеток, включая эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, используются автоматические машины. Также измеряется уровень гемоглобина и гематокрита и рассчитываются такие показатели, как средний корпускулярный объем, средний корпускулярный гемоглобин и средняя корпускулярная концентрация гемоглобина. Кроме того, проводится дифференциальный подсчет лейкоцитов для определения процентного содержания различных типов лейкоцитов. Результаты представлены в виде абсолютного количества и процентного соотношения, каждое из которых сравнивается со стандартными референсными диапазонами.

Биохимический анализ крови (БАК)

При биохимическом анализе крови кровь берется из вены, как правило, в пробирку для разделения сыворотки. Образец подвергается центрифугированию для отделения сыворотки, которая затем анализируется с помощью автоматических анализаторов. Эти анализаторы выполняют различные анализы для измерения таких компонентов, как глюкоза, мочевины, креатинин, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ), билирубин, уровень белка, холестерина и триглицеридов. Методы, используемые в этих анализах, варьируются от колориметрических до ферментативных реакций и иммуноанализа. Для обеспечения точности необходимо регулярно проводить калибровку оборудования и использовать контрольные образцы. Результаты анализа включают концентрацию каждого биохимического параметра, которые затем оцениваются в сравнении с установленными референсными диапазонами.

Анализ Ревмапробы

В исследовании применялись следующие методы анализа ревмапробы, включая ревматоидный фактор (РФ), Антистрептолизин-О (АСЛО) и С-реактивный белок (СРБ):

РФ определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием коммерческих комплектов. Образцы сыворотки разводили до необходимой концентрации и инкубировали с латекс-частицами, покрытыми иммуноглобулином G человека. При наличии РФ в образце происходила агглютинация частиц, которая оценивалась визуально.

Концентрацию АСЛО в сыворотке измеряли с использованием турбидиметрического теста. Образцы сыворотки и реагент, содержащий антигены стрептолизина-О, смешивали и инкубировали. Образование комплексов антитело-антиген приводило к увеличению турбидности, которую измеряли спектрофотометрически. Результаты выражали в МЕ/мл, сравнивая с калибровочной кривой.

Уровень СРБ в сыворотке определяли методом нефелометрии. Для этого сыворотку инкубировали с поликлональными антителами к СРБ, мечеными флуоресцентными диагностическими частицами. Формирование иммунных комплексов приводило к увеличению рассеяния света, которое измерялось нефелометром.

2.4 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась всем участникам с помощью стандартного 12-отводного аппарата ЭКГ (ЭК1Т-1/3-07 “Аксион”). Электроды прикреплялись к заранее определенным анатомическим позициям, включая стандартные отведения от конечностей (I, II и III), дополненные отведения от конечностей (aVR, aVL и aVF) и прекардиальные отведения (V1-V6). Все записи ЭКГ были получены при скорости движения бумаги 25 мм/с и калибровке 10 мм/мВ.

Во время записи ЭКГ особое внимание уделялось оценке специфических параметров, включая наличие аритмий, изменений сегмента ST, аномалий Т-волны и удлинения интервала QT. Опытные кардиологи, просматривали и интерпретировали записи ЭКГ для обеспечения точности и согласованности результатов.

Подсчет болезненных суставов (КБС) и припухших суставов (КПС) является частью общего балла Шарпа (TSS), используемого для оценки тяжести ревматоидного артрита. В TSS эти показатели сочетаются с рентгенографическими оценками, включая сужение суставного пространства и эрозии, что позволяет дать комплексную оценку воспаления и структурных повреждений. Процесс включает в себя физический осмотр для определения TJC и SJC, за которым следуют подробные визуализационные исследования для выявления и оценки рентгенографических изменений, что позволяет

количественно оценить прогрессирование заболевания и эффективность лечения.

2.5 Иммунологические методы исследования

Определение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17

Образцы крови у пациентов с РА брали путем венепункции, выполненной с соблюдением стерильных технологий. Накладывался жгут для пережатия вен на верхней части руки, выбиралась вена, место прокола очищалось спиртовым раствором, и вводилась игла, соединенная с пробиркой для забора крови. Собранная кровь точно маркировалась и транспортировалась для выделения и анализа сыворотки для количественного определения ИЛ-6 и ИЛ-17. После сбора образцы крови центрифугировались. Для этого пробирки с кровью помещают в центрифугу и раскручивают на высокой скорости. Под действием центробежной силы компоненты крови разделяются, что позволяет отделить сыворотку от клеток крови. Затем сыворотка, содержащая интересующие нас белки и антитела, была тщательно извлечена для дальнейшего анализа. Лунки микропланшетов готовились путем добавления собранных образцов сыворотки в лунки, покрытые антителами против ИЛ-6 и ИЛ-17. Такая подготовка гарантирует, что каждая лунка будет подготовлена для специфического обнаружения ИЛ-6 и ИЛ-17, что позволяет точно определить количественное содержание этого цитокина в сыворотке пациента. Анти-ИЛ-6 антитела на поверхности пластины были разработаны таким образом, чтобы избирательно связываться с молекулами ИЛ-6, присутствующими в сыворотке, создавая основу для последующих этапов процесса ИФА. Образцы сыворотки в лунках микропланшета инкубировали, чтобы молекулы ИЛ-6 и ИЛ-17 связались с покрытыми анти-ИЛ-6 антителами. Этот период инкубации был очень важен для обеспечения специфического взаимодействия между ИЛ-6 и ИЛ-17 в сыворотке и иммобилизованными антителами, гарантируя, что только молекулы ИЛ-6 и ИЛ-17 будут захвачены для обнаружения на последующих этапах анализа. Точное время инкубации было оптимизировано для достижения максимальной эффективности и специфичности связывания, что стало основой для точного количественного определения ИЛ-6 и ИЛ-17. После инкубации в лунки добавляли субстрат, специально разработанный для реакции с ферментом, связанным с детектируемым антителом. При реакции с ферментом этот субстрат изменяет цвет. Интенсивность этого изменения цвета прямо пропорциональна количеству ИЛ-6 и ИЛ-17, связанного антителами в лунках, что позволяет количественно определить уровень ИЛ-6 и ИЛ-17 в образцах

сыворотки. Этот этап является ключевым в процессе ИФА, поскольку он обеспечивает измеряемый результат, который коррелирует с концентрацией целевого цитокина. Ферментативная реакция останавливалась путем добавления стоп-раствора в каждую лунку, что мгновенно прекращало процесс развития цвета. Этот шаг гарантирует, что реакция не будет протекать бесконечно, что позволяет получить стабильные результаты для всех образцов. Затем с помощью спектрофотометра измерялась оптическая плотность каждой лунки. Это измерение отражает интенсивность изменения цвета, которая пропорциональна концентрации IL-6 и IL-17 в образцах, что позволяет количественно определить уровень IL-6 и IL-17 в сыворотке пациентов.

Определение уровня олигомерного матричного белка хряща

Для количественного определения олигомерного матричного белка хряща (COMP) в данном исследовании мы использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА), основанный на протоколе, предоставленном комплектом Human COMP ELISA Kit от компании Elabscience®.

Кровь у пациентов с РА собирали в стерильных условиях. Сыворотку отделяли центрифугированием при 2000 оборотах в минуту в течение 20 минут в течение двух часов после сбора и хранили при температуре -80°C до анализа для предотвращения деградации биомаркеров. Размороженные образцы сыворотки доводили до комнатной температуры и тщательно перемешивали для обеспечения однородности. Разведения готовили согласно рекомендациям комплекта для анализа в оптимальном диапазоне обнаружения. Процедура анализа включала использование предварительно покрытых микроплит с моноклональными антителами, специфичными к человеческому COMP. Стандарты и образцы пациентов добавляли в соответствующие лунки и инкубировали, что позволяло COMP связываться с иммобилизованными антителами. После промывания для удаления несвязанных веществ добавляли биотинилированное детектирующее антитело, специфичное для COMP, образуя "сэндвич" с твердофазным антителом. Затем добавляли авидин-связанный пероксидазный фермент (АСПФ), который связывался с биотинилированным антителом. После этого проводили промывку для удаления несвязанного фермента. Затем добавляли бесцветный субстратный раствор, который реагировал с АСПФ, в результате чего образовывался окрашенный продукт, пропорциональный количеству COMP в образце. Интенсивность цвета, развитая в результате ферментативной реакции, измерялась спектрофотометрически на длине волны 450 нм.

Интенсивность цвета прямо пропорциональна концентрации СОМР в образцах. Стандартная кривая была построена путем построения графика поглощения стандартов против их соответствующих концентраций, используя аппроксимацию по 4-параметрической логистической кривой. Концентрации СОМР в образцах пациентов интерполировали из этой стандартной кривой. Контроль качества проводили для обеспечения надежности и точности анализа. Результаты выражали в нг/мл и сравнивали с референтными значениями для оценки степени оборота или повреждения хряща у пациентов с РА. Повышенные уровни СОМР указывали на увеличение деградации хряща, что является характерным признаком патофизиологии РА. Согласованность методологии по всем образцам пациентов позволила провести сравнительный анализ и способствовала пониманию СОМР как биомаркера в когорте пациентов с РА.

2.6 Оценка активности заболевания с использованием международных шкал и индексов

Использование индекса активности заболевания DAS28

В данном исследовании использовался индекс активности заболевания по 28 суставам (DAS28) для оценки степени активности РА у пациентов. DAS28 является широко признанным и валидированным инструментом для количественной оценки активности РА и используется для мониторинга эффективности лечения и принятия клинических решений.

Индекс DAS28 рассчитывается на основе следующих параметров:

- Количество болезненных при пальпации суставов из 28 (TJC28).
- Количество опухших суставов из 28 (SJC28).
- Уровень С-реактивного белка (CRP) в мг/л или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в мм/ч.
- Общая оценка активности заболевания пациентом на визуальной аналоговой шкале (VAS) от 0 до 100 мм.

Формула для расчета DAS28 с использованием СОЭ:

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0.014 \times \text{VAS}$$

Интерпретация результатов DAS28:

DAS28 < 2.6: ремиссия заболевания.

2.6 ≤ DAS28 < 3.2: низкая активность заболевания.

3.2 ≤ DAS28 ≤ 5.1: умеренная активность заболевания.

DAS28 > 5.1: высокая активность заболевания.

В данном исследовании критерии включения для пациентов с РА включали умеренную или тяжелую активность РА, определяемую по шкале DAS28 > 3.2. Оценка DAS28 проводилась на начальном этапе исследования и в последующие периоды наблюдения для оценки изменений в активности заболевания и эффективности применяемой терапии.

Оценка функционального статуса с помощью индекса НАQ

В рамках данного исследования для оценки функционального статуса пациентов с РА использовался Индекс оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire, НАQ). НАQ является стандартизированным инструментом, который широко применяется для измерения степени функциональной независимости и качества жизни у пациентов с РА.

Индекс НАQ состоит из восьми категорий, включающих в себя такие аспекты повседневной жизни, как одевание, гигиена, подъем по лестнице, ходьба, приготовление пищи, транспортировка, выполнение домашних дел и личная гигиена. Каждая категория оценивается по четырехбалльной шкале, где 0 означает "без трудностей", а 3 - "невозможно выполнять без помощи". Общий балл НАQ рассчитывается как среднее значение всех категорий и может варьироваться от 0 до 3, где более высокие значения указывают на более тяжелую степень функционального ухудшения.

В нашем исследовании индекс НАQ использовался для оценки начального функционального статуса пациентов и для мониторинга изменений в течение времени в ответ на терапевтические вмешательства. Анализ данных НАQ позволил нам оценить влияние РА на повседневную активность пациентов и эффективность применяемого лечения в улучшении функционального статуса.

Оценка боли и активности заболевания с помощью шкалы ВАШ (VAS)

В рамках данного исследования для оценки боли и общей активности заболевания у пациентов с РА использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ, VAS). Шкала ВАШ представляет собой линейный инструмент, позволяющий пациентам оценить интенсивность своих ощущений на протяжении 100-миллиметровой линии, где 0 мм соответствует "отсутствию боли" или "отсутствию активности заболевания", а 100 мм - "наихудшей возможной боли" или "максимальной активности заболевания".

В исследовании шкала ВАШ использовалась в двух контекстах:

Шкала ВАШ для оценки боли: Пациентам предлагалось оценить уровень боли, который они испытывали на момент оценки, отмечая соответствующую точку на шкале.

Шкала ВАШ для оценки общей активности заболевания: Врачи и пациенты независимо друг от друга оценивали общую активность РА, используя ВАШ, что позволяло получить две перспективы на течение заболевания.

Результаты, полученные с помощью шкалы ВАШ, использовались для анализа динамики боли и активности заболевания в ходе исследования, а также для оценки эффективности применяемой терапии. Сравнение показателей ВАШ в разные временные точки позволяло оценить изменения в состоянии пациентов и прогрессирование РА.

Индекс Шарпа

Индекс общего балла Шарпа (TSS) — это количественный метод оценки степени поражения суставов у пациентов с РА на основе рентгенографических данных. Этот индекс был разработан Шарпом и его коллегами и используется для оценки двух основных аспектов: эрозий и сужения суставного пространства.

Оценка эрозий проводится путем исследования рентгеновских снимков суставов на предмет наличия и степени эрозивных изменений. Каждому суставу присваивается балл в зависимости от степени поражения, причем максимально возможный балл для каждого сустава зависит от его размера и клинической значимости.

Сужение суставного пространства: Оценивается наличие и степень сужения пространства между костями сустава, что является признаком ухудшения хрящевой ткани. Каждый сустав оценивается отдельно, и баллы суммируются для получения общего результата.

Максимальный балл:

Общий максимальный балл по шкале Шарпа составляет 280 (для суставов кисти рук) баллов, где:

- Максимум 160 баллов может быть присвоено за эрозии.
- Максимум 120 баллов может быть присвоено за сужение суставного пространства.

Индекс TSS широко используется в клинических исследованиях для оценки прогрессирования ревматоидного артрита и эффективности лечения. Он позволяет получить объективные количественные данные о стадии заболевания и динамике его развития, что важно для корректировки терапевтических подходов и прогнозирования исходов для пациентов.

2.7 Статистические методы исследования

Исследование начинался с тщательного расчета объема выборки. Это необходимо для того, чтобы обеспечить достаточную мощность исследования

для выявления клинически значимой разницы в результатах между группами лечения и сравнения. Анализ мощности с учетом ожидаемого размера эффекта, стандартного отклонения, уровня мощности 80% и альфа-ошибки равной 0,05 использовались для определения минимально необходимого числа участников.

Участники были распределены в терапевтические группы путем компьютерного распределения чтобы минимизировать предвзятость. Для обеспечения сбалансированного распределения групп, особенно с учетом таких факторов, как активность заболевания, возраст и пол использовалась стратифицированная рандомизация.

Для обобщения исходных характеристик исследуемой популяции была использована описательная статистика. Использовались такие показатели, как среднее значение (M) и стандартное отклонение (m) для непрерывных переменных (например, возраст и др) и частоты и проценты (%) для категориальных переменных (например, пол, наличие сопутствующих заболеваний).

Для сравнения эффективности комбинированной терапии с группой сравнения были использованы такие методы статистики, как t-тест независимых выборок (для непрерывных переменных) или тест Хи-квадрат (для категориальных переменных). Поскольку данное исследование проспективное, для оценки изменений с течением времени внутри и между группами был использован анализ повторных мер ANOVA. Многомерные регрессионные модели были использованы для корректировки потенциальных факторов риска и выявления предикторов ответа на лечение. Данные о безопасности, включая частоту и тяжесть нежелательных явлений, были анализироваться с помощью описательной статистики. Сравнение частоты нежелательных явлений в группах лечения и контроля будет проводиться с помощью теста Хи-квадрат или точного теста Фишера, в зависимости от ситуации. Все тесты были двусторонними, и значение p-value <0,05 считался статистически значимым. Для оценки точности полученных результатов были представлены доверительные интервалы (обычно 95%) для основных оценок. Обработка данных и статистические анализы были осуществлены в программах R-studio версии 3.4.2 и Microsoft Excel 2019. Для статистических анализов использовались пакет библиотек “EpiR”, “survival”, “dplyr”, “tidyr”, “ggplot2”, “Epidisplay”.

Расчет Отношения Шансов (ОШ)

Отношение шансов (ОШ) — это статистический показатель, который используется для оценки связи между определенным фактором и исходом. ОШ является мерой ассоциации между условием или характеристикой и

определенным результатом. Он показывает, во сколько раз вероятность наступления события выше при наличии определенного фактора, по сравнению с его отсутствием.

Формула расчета:

$$\text{ОШ} = (a/b) / (c/d)$$

где:

a — количество случаев, когда исследуемый фактор и исход присутствуют;

b — количество случаев, когда исследуемый фактор присутствует, но исход отсутствует;

c — количество случаев, когда исследуемый фактор отсутствует, но исход присутствует;

d — количество случаев, когда исследуемый фактор и исход отсутствуют.

Интерпретация ОШ:

ОШ = 1 означает, что фактор не влияет на вероятность исхода.

ОШ > 1 указывает на то, что фактор увеличивает вероятность исхода.

ОШ < 1 показывает, что фактор уменьшает вероятность исхода.

Анализ линейной корреляции применяется для оценки взаимосвязи между двумя количественными переменными, позволяя оценить степень и направление этой связи. Одним из основных инструментов для этого является коэффициент корреляции Пирсона, который варьируется от -1 до +1, где значение +1 означает идеальную положительную корреляцию, -1 — идеальную отрицательную корреляцию, а 0 отсутствие линейной зависимости. Процесс анализа начинается с сбора данных для двух переменных, после чего рассчитывается коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки статистической значимости коэффициента используется t-критерий Стьюдента, позволяющий определить р-значение. Интерпретация результатов включает в себя анализ значений коэффициента и р-значений для определения наличия и силы связи между переменными.

ГЛАВА III. ИСХОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

3.1 Исходные демографические и клинические характеристики исследуемой популяции

Демографические и исходные клинические характеристики пациентов отражали популяцию с РА и были сопоставимы между 3 группами лечения. Пациенты были разделены на три отдельные группы. Пациенты IA - те, кто получал комбинацию адалимумаба 40 мг и метотрексата 7,5 мг. Пациенты IB - те, кто получал комбинацию адалимумаба 40 мг и метотрексата 15 мг. Группу сравнения составили пациенты, получавшие только метотрексат 15 мг один раз в неделю. В группе IA средний возраст пациентов составил $43,4 \pm 15,7$ года, а в группе IB - $41,8 \pm 14,7$ года. В группе сравнения средний возраст пациентов, получавших монотерапию метотрексатом (МТ), составил $42,9 \pm 6,2$ года. Что касается среднего возраста участников, то нам не удалось выявить статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$). Было выявлено, что большинство пациентов в каждой из трех групп были женщинами, и не было значительной разницы в соотношении женщин и мужчин между группами (67,7%, 66,7% и 69,0% соответственно). На начало исследования средняя продолжительность ревматоидного артрита в каждой группе лечения составляла 6,7, 7,2 и 6,9 лет соответственно. У большинства пациентов продолжительность заболевания варьировала от трех до семи лет. Двадцать восемь пациентов, или 38,7 %, были в группе IA, одиннадцать пациентов, или 40,7 %, были в группе IB, и сорок четыре пациента, или 44,0 %, получали монотерапию метотрексатом. Длительность заболевания варьировала от трех до семи лет. Кроме того, более шестидесяти процентов пациентов во всех группах исследования страдали ревматоидным артритом более пяти лет. Что касается продолжительности заболевания, то мы не обнаружили статистически значимых различий между группами сравнения ($p > 0,05$). В каждой из групп лечения процент пациентов, ранее получавших БМАРП (кроме МТ), был сопоставим. Лефлуномид был назначен 41% всех пациентов, которые ранее принимали БМАРП, а сульфасалазин - 39% этих пациентов. Доля пациентов, принимавших кортикостероиды в начале исследования, составляла примерно одну треть в каждой группе лечения (38,7 %, 37,0 % и 37,0 % соответственно). В группе лечения IA средняя доза кортикостероидов (в эквиваленте преднизона) составила 12,7 мг/сут, в группе лечения IB - 13,1 мг/сут, а в группе сравнения - 14,8 мг/сут (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Исходные характеристики в зависимости от группы лечения

	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
Возраст, лет (m±sd)	41.1±6.79	39.7±8.71	39.4±9.2	p1=0.26 p2=0.89
Мужчины n(%)	5(16.1%)	3 (11.1%)	18 (18.0%)	p1>0.98 p2>0.57
Женщины n(%)	26 (83.9%)	24 (88.9%)	82 (82.0%)	p1=0.98 p2=0.57
ИМТ (кг/м ²)	25.9±4.6	24.4±3.9	25.3±5.3	p1=0.53 p2=0.31
Длительность заболевания (лет)	3.0±1.9	2.9±1.8	2.8±1.9	p1=0.67 p2=0.74
Длительность заболевания <1 года	9 (29.0%)	7 (25.9%)	29 (29.0%)	p1=0.97 p2=0.95
Длительность заболевания 1-3 years	12 (38.7%)	11 (40.7%)	44 (44.0%)	p1=0.93 p2=0.97
Длительность заболевания >3 years	10 (32.3%)	9 (33.3%)	27 (27.0%)	p1>0.96 p2>0.94
Прием кортикостероидов n (%)	12 (38.7)	10 (37.0%)	37 (37.0%)	p1=0.99 p2=0.99
Количество болезненных суставов (0-28)	11.8±4.4	11.4±4.6	13.2±6.7	p1=0.19 p2=0.12
Количество опухших суставов (0-28)	10.6±3.8	9.7±3.3	9.6±4.0	p1=0.25 p2=0.96
С-реактивный белок (мг/л)	3.9±1.8	4.1±2.2	4.0±2.2	p1=0.81 p2=0.77
СОЭ (мм/час)	29.5± 9.6	28.5± 10.1	27.2± 9.3	p1=0.24 p2=0.42
АЦЦП положительный n (%)	30 (96.8%)	27 (100%)	100 (100.0%)	p1=0.97 p2=0.99
РФ положительный n (%)	29 (93.6%)	25 (92.6%)	88 (88.0%)	p1=0.51 p2=0.73

Примечание: СОЭ - скорость оседания эритроцитов; РФ - ревматоидный фактор. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

В отношении поражения суставов количество болезненных и опухших суставов оказалось сопоставимым во всех трех группах: группа IA (35,8±14,8

и $27,2 \pm 13,6$ соответственно), группа IB ($36,2 \pm 15,6$ и $29,2 \pm 13,1$ соответственно) и сравнительная группа ($37,3 \pm 1,1$ и $30,5 \pm 11,4$ соответственно). Тяжесть болезненности и отека суставов в начале исследования была согласованной во всех этих когортах пациентов, как указано этими цифрами. Аналогичным образом, уровни воспалительных маркеров, включая СРБ (группа IA: $3,9 \pm 4,2$, группа IB: $4,1 \pm 3,9$, сравнительная группа: $4,0 \pm 4,0$) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (группа IA: $29,5 \pm 8,2$, группа IB: $28,5 \pm 8,9$, сравнительная группа: $27,2 \pm 5,4$), не показали значительных различий, что указывает на однородность активности заболевания в группах в начале исследования.

Кроме того, процентное соотношение лиц, которые дали положительный результат на анти-ЦЦП, было значительно высоким во всех группах, с 96,7% лиц в группе IA, 100% лиц в группе IB и 100,0% лиц в сравнительной группе. В аналогичной манере распространенность позитивности на РФ была высокой, с процентами 90,3% в группе IA, 88,9% в группе IB и 81,0% в сравнительной группе. На основе этих чисел можно сделать вывод, что пациенты с диагнозом РА демонстрировали согласованный иммунологический профиль в начале исследования. Отсутствие статистически значимых различий в процентах позитивных пациентов подчеркивает тот факт, что аутоиммунные характеристики изучаемых популяций были довольно согласованными.

С точки зрения поражения суставов, воспалительных маркеров и аутоиммунных маркеров, представленные базовые характеристики подчеркивают замечательное сходство существующее среди пациентов с ревматоидным артритом. Кроме того, эти фактические числовые данные обеспечивают конкретное понимание начальной презентации заболевания и заложили основу для дальнейшего исследования реакции на лечение и прогрессирования заболевания в этих различных группах пациентов (таблица 3.2).

Таблица 3.2.

Исходные характеристики активности заболевания и индексов инвалидности у пациентов с РА

	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
HAQ - индекс	1.1 ± 0.41	1.0 ± 0.28	1.1 ± 0.54	p1=0.67 p2=0.65
Шкала ВАШ – врач	39.1 ± 8.0	41.1 ± 13.2	42.1 ± 6.8	p1=0.07

(100-mm)				p2=0.81
Шкала ВАШ – пациент (100-mm)	36.2±7.5	37.7±12.0	38.0±9.0	p1=0.26 p2=0.90
Оценка боли пациентом	32.5 ±7.1	34.6±17.5	29.6±10.1	p1=0.08 p2=0.16
DAS28	6.1±0.6	5.9±0.5	6.0±0.9	p1=0.73 p2=0.72

Примечание: HAQ = Анкета для оценки состояния здоровья; ВАШ = визуальная аналоговая шкала; DAS28 = 28-балльная оценка активности заболевания суставов;

В исследовании оценивалась степень инвалидности пациентов с РА по шкале HAQ (Health Assessment Questionnaire). В группе IA средний индекс инвалидности HAQ составил 1,1±0,42, в группе IB — 1,0±0,35, а в сравнительной группе, получавшей только метотрексат, — 1,1±0,52. Статистически значимых различий между группами лечения по индексу HAQ на начальном этапе исследования не обнаружено ($p>0,05$).

Глобальная оценка активности заболевания врачом, измеренная по шкале визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), показала средние значения 39,1±9,6 для группы IA, 41,2±10,2 для группы IB и 42,1±7,3 для сравнительной группы. Статистически значимые различия между группами не выявлены ($p>0,05$). Аналогичные результаты получены при оценке активности заболевания пациентами: средние значения ВАШ не показали значительных различий между группами ($p>0,05$).

Рентгенографические данные на начальном этапе лечения РА были проанализированы в трех группах и представлены в таблице 3.3. Средние баллы общего индекса рентгенологического повреждения суставов (TSS) составили 2,2±0,8 в группе IA, 2,3±0,8 в группе IB и 2,4±0,7 в сравнительной группе. Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p1>0,05$, $p2>0,05$), что свидетельствует о низком или умеренном уровне повреждения суставов во всех группах.

Анализ баллов эрозии кости показал аналогичные результаты: группа IA имела балл 1,1±0,7, группа IB — 1,0±0,5, а сравнительная группа — 1,2±0,7. Статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Баллы сужения суставного пространства также были сопоставимы во всех группах: 1,2±0,8 в группе IA, 1,3±0,8 в группе IB и 1,2±0,6 в сравнительной группе. Отсутствие статистически значимых вариаций в степени потери хряща подтверждено значениями p .

Таким образом, результаты базового рентгенографического исследования, подкрепленные статистическими данными и представленные числовыми значениями, показали согласованную картину разрушения суставов, эрозии кости и потери хряща среди пациентов с РА в анализируемых группах (таблица 3.3).

Таблица 3.3.

Исходные рентгенологические данные у больных ревматоидным артритом

	Максимальный балл	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
TSS балл	280	11.2±4.4	11.6±6.6	12.7±5.4	p1=0.11 p2=0.42
Эрозивный балл	160	3.1±1.5	2.9±1.9	3.6±1.9	p1=0.20 p2=0.14
Сужения суставной щели	120	8.1±2.9	8.7±4.7	9.2±3.4	p1=0.08 p2=0.63

Примечание: TSS = общий балл Шарпа. Для сравнения групп использовалась критерий Стюлента.

В таблице 3.4 представлены исходные характеристики трех групп в исследовании, посвященном лечению ревматоидного артрита. Исследование охватывало различные метаболические и печеночные функциональные маркеры для выявления потенциальных различий между режимами лечения. Средние уровни глюкозы в крови натощак составляли $5,7 \pm 1,4$ в группе IA, $5,5 \pm 1,9$ в группе IB и $5,9 \pm 1,0$ в сравнительной группе. Оба значения p (p1 и p2) превышали 0,05, что указывает на отсутствие значимых различий в уровнях глюкозы в крови натощак между тремя группами. Уровни общего билирубина демонстрировали согласованность между группами. Среднее значение в группе IA составило $14,2 \pm 3,6$, в группе IB — $13,8 \pm 3,9$, а в сравнительной группе — $15,1 \pm 5,3$. Аналогично глюкозе в крови, значения p (p1 и p2) были оба больше 0,05, что свидетельствует об отсутствии значимых различий.

Таблица 3.4.

Результаты общего биохимического анализа у больных ревматоидным артритом

	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения	p-value
--	-----------------------	-----------------------	------------------	---------

			(n = 100)	
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	5.7 ±1.4	5.5±2.2	5.9 ±1.0	p1>0.38 p2>0.31
Общий билирубин, мкмоль/л	14.2±3.6	13.8±3.2	15.1±4.7	p1>0.25 p2>0.10
АЛТ (аланинаминотр ансфераза) Е/л	27.4±7.0	26.5±6.0	28.9±6.4	p1>0.28 p2>0.07
АСТ (аспартатамино трансфераза) Е/л	26.9±7.2	28.9 ±7.2	30.1±11.2	p1>0.08 p2>0.52
ЩФ (щелочная фосфатаза) Е/л	65.2±13.2	68.5±11.8	67.3±10.4	p1>0.41 p2>0.65
ГГТ (гамма- глутамилтранс фераза) Е/л	33.8±11.6	36.2±9.2	34.1±10.8	p1>0.89 p2>0.30

Примечание. Во всех сравнениях использовался тест Манна-Уитни-Уилкоксона.

Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) оставались сопоставимыми между группами, со средними значениями $27,4 \pm 7,3$, $26,5 \pm 6,4$ и $28,9 \pm 8,4$ для группы IA, группы IB и сравнительной группы соответственно. Значения p (p1 и p2) превышали 0,05, что указывает на отсутствие значимых различий в уровнях АЛТ. Уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) показали сходство между тремя группами. Среднее значение в группе IA составило $26,9 \pm 8,1$, в группе IB — $28,9 \pm 7,2$, а в сравнительной группе — $30,1 \pm 11,2$. Оба значения p (p1 и p2) были больше 0,05, что свидетельствует об отсутствии значимых различий.

Уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) продемонстрировали однородность между группами, со средними значениями $65,2 \pm 11,8$, $68,5 \pm 12,5$ и $67,3 \pm 10,5$ для группы IA, группы IB и сравнительной группы соответственно. Значения p (p1 и p2) превышали 0,05, что указывает на отсутствие значимых различий в уровнях ЩФ. Уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) не продемонстрировали значительных различий. Средние значения ГГТ для группы IA, группы IB и сравнительной группы составили $33,8 \pm 12,1$, $36,2 \pm$

11,1 и $34,1 \pm 9,1$ соответственно. Оба значения статистической значимости были больше 0,05, что свидетельствует об однородности в уровнях ГГТ.

В заключение, анализ метаболических и печеночных функциональных маркеров не выявил значимых различий между тремя группами, указывая на сбалансированное распределение этих параметров на исходном уровне исследования. Эта однородность создает надежную основу для последующих исследований воздействия различных комбинаций лечения ревматоидного артрита.

3.2 Исходные иммунологические характеристики больных ревматоидным артритом

Таблица 3.5 представляет базовые иммунологические индексы для трех различных групп пациентов перед началом соответствующих лечений. Для ИЛ-6 средние уровни во всех группах были значительно выше нормального диапазона, что указывает на активное воспаление, типично ассоциированное с РА. Группа IA имела средний уровень ИЛ-6 $84,3 \pm 16,4$ пг/мл, группа IB имела средний уровень $91,5 \pm 15,8$ пг/мл, а сравнительная группа имела средний уровень $87,9 \pm 12,3$ пг/мл. Значения p предполагают, что не было статистически значимых различий в уровнях ИЛ-6 между группами на исходном уровне. Это подразумевает, что базовый статус воспаления, как указано уровнями ИЛ-6, был схож во всех трех группах.

Базовые иммунологические индексы для ИЛ-17 показали значительно повышенные уровни, образец, соответствующий воспалительному состоянию, часто наблюдаемому при РА. В частности, группа IA имела средний уровень ИЛ-17 $231,5 \pm 66,2$ пг/мл, группа IB зарегистрировала средний уровень $218,6 \pm 58,4$ пг/мл, а сравнительная группа продемонстрировала средний уровень $237,9 \pm 44,2$ пг/мл. Заметно, что значения p указали на отсутствие статистически значимых различий в уровнях ИЛ-17 между группами на базовом уровне. Это предполагает, что с точки зрения ИЛ-17, начальный иммунологический статус был схож во всех группах, обеспечивая единообразную базу для оценки воздействия различных стратегий лечения.

Таблица 3.5.

Характеристика иммунологических показателей у больных ревматоидным артритом

	Норма	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p- значение
IL-6 (пг/мл)	<7.0	84.3 ± 15.7	91.5 ± 12.8	87.9 ± 13.9	$p1 > 0.26$

					p2>0.20
IL-17 (пг/мл)	<10.0	231.5±53.1	218.6±40.9	227.9±39.5	p1>0.72 p2>0.30
<i>Примечание. Во всех сравнениях использовался тест Манна-Уитни-Уилкоксона.</i>					

Таким образом, таблица показывает, что до начала лечения у пациентов во всех трех группах наблюдались одинаково повышенные уровни IL-6 и IL-17. Такое единообразие повышенных уровней цитокинов предполагает сопоставимую степень активности заболевания или системного воспаления в группах на начальном этапе. Отсутствие существенных различий в уровнях IL-6 и IL-17 между группами подтверждает, что исходный иммунологический статус был схожим, обеспечивая последовательную отправную точку для сравнения эффективности и воздействия различных схем лечения, которые эти группы собирались начать.

3.3 Связь между клиническими и иммунологическими показателями

В таблице 3.6 наблюдалась связь между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-17 и тяжестью РА по шкале DAS28. Данные очерчивают четкое увеличение уровней этих цитокинов, коррелирующее с повышенной активностью заболевания. Для пациентов с умеренной активностью РА средний уровень ИЛ-6 был зафиксирован на уровне 68,2±13,1 пг/мл, что является заметным повышением от нормального диапазона, который составляет менее 7 пг/мл. Эта тенденция была еще более выраженной в группе с высокой активностью, где средний уровень ИЛ-6 возрос до 98,4±15,8 пг/мл. Статистическая значимость этого различия подчеркивается значением p менее 0,001, что подчеркивает сильную связь между уровнями ИЛ-6 и тяжестью РА.

Таблица 3.6.

Исходная характеристика иммунологических показателей у больных ревматоидным артритом

	Норма	Умеренная активность (DAS28) n=60	Высокий активность (DAS28) n=98	p-value
IL-6 (пг/мл)	<7	78.7±10.5	93.4±13.2	p<0.001
IL-17 (пг/мл)	<10	195.0±38.6	247.0±31.5	p<0.001

В аналогичной манере уровни ИЛ-17 продемонстрировали значительное увеличение в соответствии с тяжестью РА. Пациенты в категории умеренной активности показали средний уровень ИЛ-17 $166,9 \pm 45,0$ пг/мл, тогда как у тех в группе высокой активности средний уровень составил $248,7 \pm 54,2$ пг/мл, оба значительно выше нормального диапазона менее 10 пг/мл. Значение p для различия в уровнях ИЛ-17 также было меньше 0,001, подтверждая корреляцию между повышенными уровнями ИЛ-17 и увеличенной активностью заболевания. Эти данные эффективно подчеркивают увеличивающиеся уровни ИЛ-6 и ИЛ-17 по мере прогрессирования тяжести РА, подчеркивая их потенциал как биомаркеров для оценки и мониторинга активности заболевания у пациентов с РА.

ИЛ-6, известный маркер воспаления, показал четкое увеличение у пациентов с более тяжелым РА. Средние уровни ИЛ-6 у пациентов с умеренной активностью заболевания были значительно выше нормального диапазона, и эти уровни далее увеличивались у пациентов с высокой активностью заболевания. Статистическая значимость этого увеличения не только подтверждает повышение уровней ИЛ-6 при более активном РА, но также предполагает его роль как надежного биомаркера для оценки тяжести заболевания. Повышенный ИЛ-6 при РА известен своим вкладом в различные патофизиологические процессы, включая разрушение суставов и системные симптомы, что делает его мониторинг важным в управлении заболеванием.

Аналогично, уровни ИЛ-17, другой цитокин, участвующий в патогенезе РА, также показали заметное увеличение с тяжестью заболевания. Уровни ИЛ-17 как в группе с умеренной, так и с высокой активностью были значительно выше нормального диапазона. Значительное различие в уровнях ИЛ-17 между этими группами, как подтверждено аналогично низким значением p , отражает наблюдаемый с ИЛ-6 изменения. ИЛ-17 особенно заметен при РА, поскольку он участвует в воспалении и разрушении тканей суставов. Его повышенные уровни при более тяжелых случаях РА подкрепляют идею о том, что ИЛ-17 не просто пассивный наблюдатель, а активный участник прогрессирования заболевания.

Полученные данные предполагают, что уровни ИЛ-6 и ИЛ-17 соответствуют активности и тяжести заболевания, делая их ценными как для диагностики РА, так и для мониторинга его прогрессирования. Кроме того, эта корреляция подчеркивает важность целенаправленных терапий при РА, таких как ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-17, которые показали свою эффективность в снижении активности заболевания и улучшении клинических исходов. В заключение, наблюдаемые тенденции в уровнях ИЛ-6 и ИЛ-17 в связи с тяжестью РА не только расширяют наше понимание иммунологических основ

заболевания, но также помогают в клиническом управлении РА, предлагая пути для более персонализированных и эффективных стратегий лечения.

График линейной регрессии иллюстрирует связь между уровнями ИЛ-6 (пг/мл) и уровнями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/ч) у пациентов с умеренной и высокой активностью РА. Красная линия представляет линию линейной регрессии наилучшего соответствия через точки данных, указывая на положительную корреляцию между уровнями ИЛ-6 и СОЭ. Это предполагает, что с увеличением уровней ИЛ-6 также, как правило, возрастают и уровни СОЭ. Такая тенденция ожидаема при РА, поскольку как ИЛ-6, так и СОЭ являются маркерами воспаления, причем ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, а СОЭ является косвенным показателем воспаления (рис. 3.1).

График указывает на относительно сильную линейную связь с коэффициентом корреляции (R^2) равной 0,69. Это означает, что примерно 69% изменчивости уровней ИЛ-6 можно объяснить изменчивостью уровней СОЭ среди этих пациентов. Значение R^2 , близкое к 0,70, считается значительным в биологических науках, подразумевая, что СОЭ является значимым предиктором уровней ИЛ-6 и наоборот в этой популяции пациентов.

Данные полученные путем корреляционного анализа представленные в рисунке 1. подтверждают гипотезу о том, что у пациентов с РА от умеренной до высокой активности уровни ИЛ-6 являются значимым предиктором уровней СОЭ. Сила этой взаимосвязи количественно подтверждается высоким значением R-квадрата и очень низким значением p , что подчеркивает надежность ИЛ-6 как биомаркера воспаления в контексте активности заболевания РА.

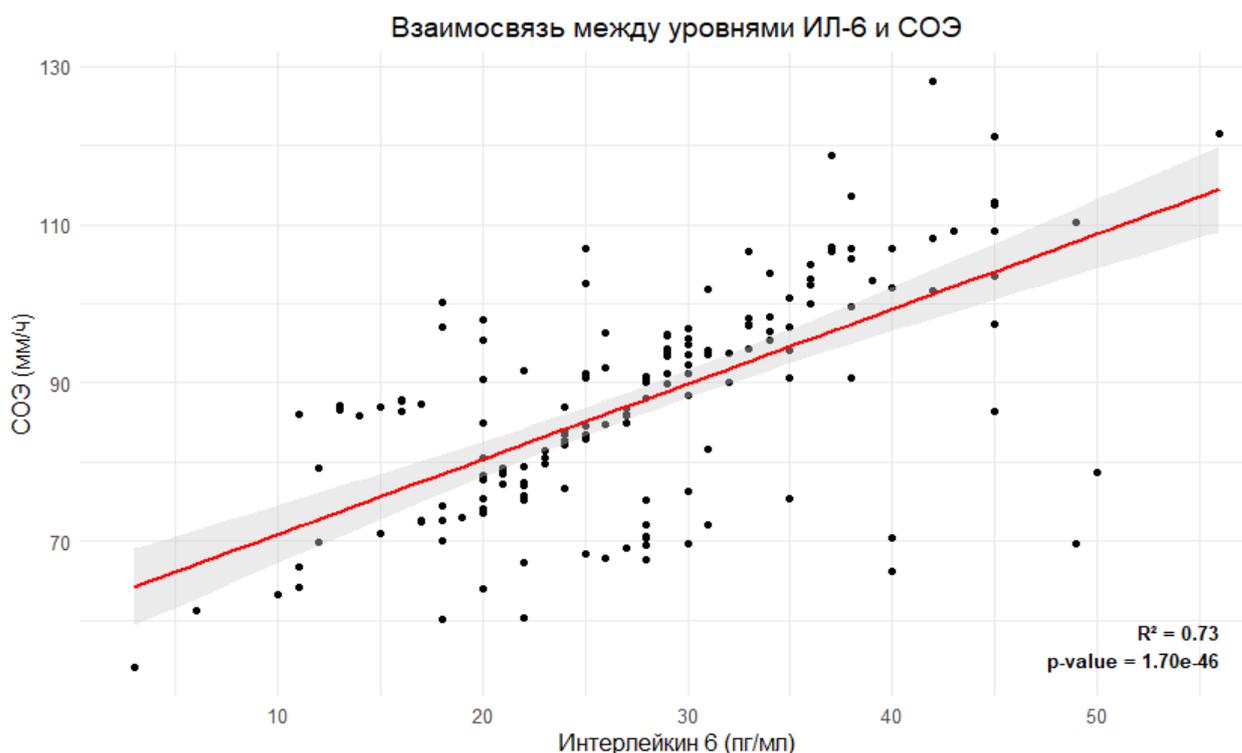


Рисунок 1. Корреляция между уровнями ИЛ-6 и скоростью оседания эритроцитов

В заключение следует отметить, что исследуемые группы были хорошо сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности РА и исходному использованию кортикостероидов. Количество болезненных и опухших суставов, а также уровни СРБ и СОЭ были одинаковыми во всех группах, что указывает на сопоставимый уровень тяжести и активности заболевания от умеренного до высокого на исходном уровне. Высокая и равномерная распространенность анти-ЦЦП и РФ-положительных результатов во всех группах подчеркивает аутоиммунную природу РА и сопоставимое распространение в исследуемой популяции. Индекс инвалидности HAQ и баллы VAS не выявили значительных исходных различий между группами, что позволяет предположить сопоставимую легкую и умеренную функциональную инвалидность и активность заболевания на исходном уровне. Рентгенологические данные в исследовании, представленные общим баллом ШАРП (TSS), указывали на исходный уровень повреждения суставов от низкого до умеренного с одинаковыми результатами во всех группах исследования. Пациенты во всех группах лечения имели сходные и нормальные профили метаболизма и функции печени на исходном уровне. Повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-17 во всех группах указывают на активное воспаление, типичное для РА. Повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-17 у пациентов с более высокими показателями DAS28 подчеркивают корреляцию между этими цитокинами и тяжестью заболевания и подчеркивают их роль в качестве

биомаркеров для оценки и мониторинга активности заболевания РА. Таким образом, исходные характеристики исследуемой популяции показывают хорошо подобранную когорту с точки зрения демографических, клинических и иммунологических параметров. Это создает прочную основу для оценки сравнительной эффективности различных схем лечения.

ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ БМАРП ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

4.1. Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом

Таблица 4.1 демонстрирует показатели клинически значимого ответа на лечение, определенные как АКР20, АКР50 и АКР70, согласно критериям Американского колледжа ревматологии, среди трех различных групп лечения. АКР (критерии Американского колледжа ревматологии) представляют собой набор стандартизированных показателей, используемых для оценки эффективности лечения ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний. Они количественно определяют процентное улучшение в количестве болезненных и опухших суставов, а также других показателей активности заболевания, таких как боль, функция и реактанты острой фазы. Наиболее часто используемыми критериями АКР являются АКР20, АКР50 и АКР70, которые представляют собой улучшение на 20%, 50% и 70% соответственно в этих показателях.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комбинация адалимумаба и метотрексата была значительно превосходит монотерапию метотрексатом в течение 9 месяцев лечения с точки зрения клинически значимого показателя ответа на лечение, определенного как улучшение на 20%, 50% и 70% от исходного уровня (таблица 4.1).

Показатели улучшения в группе IA демонстрировали незначительно более низкие значения по сравнению с пациентами группы IB, что намекает на потенциальное преимущество комбинации адалимумаба с 15 мг метотрексата в достижении более выраженного клинического улучшения по сравнению с комбинацией с 7,5 мг метотрексата. Однако, следует отметить, что данная тенденция не достигла статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 4.1.

Распределение больных по критериям клинического ответа на терапию по АКР.

	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
АКР 20%	23(74.2%)	24(88.9%)	46(46.0%)	p1=0.007 p2<0.001

АКР 50%	19 (61.3%)	21(77.8%)	39(39.0%)	p1=0.03 p2<0.001
АКР 70%	17(54.8%)	18(66.7%)	33(33.0%)	p1=0.03 p2=0.002
<i>Примечание: представлены только конечные значения АКР (через 9 месяцев). Для сравнения переменных использовался критерий Фишера.</i>				

К 9 месяцам лечения, в группе ІВ 88,9% пациентов достигли клинически значимого улучшения на 20% по сравнению с 74,2% пациентов в группе ІА и только 46% в контрольной группе ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Эти данные указывают на значительное преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией метотрексатом в достижении клинически значимых результатов.

Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке показателей ответа на лечение, когда рассматривались клинически значимые улучшения на 50% и 70% от исходного уровня. К 9 месяцу лечения, 66,7% пациентов в группе ІВ достигли 70% улучшения клинических, функциональных и лабораторных показателей, в то время как в группе ІА этот показатель составил 54,8%, и только 33,0% пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, продемонстрировали аналогичные результаты.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что комбинации адалимумаба и метотрексата обладают клинически значимым преимуществом по сравнению с монотерапией метотрексатом в лечении ревматоидного артрита. Кроме того, комбинация адалимумаба с 15 мг метотрексата, как предполагается, имеет преимущество перед комбинацией с 7,5 мг метотрексата, хотя статистически значимая разница между группами комбинаций не была обнаружена. Данные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований для определения оптимальных дозировок и сочетаний препаратов в лечении ревматоидного артрита.

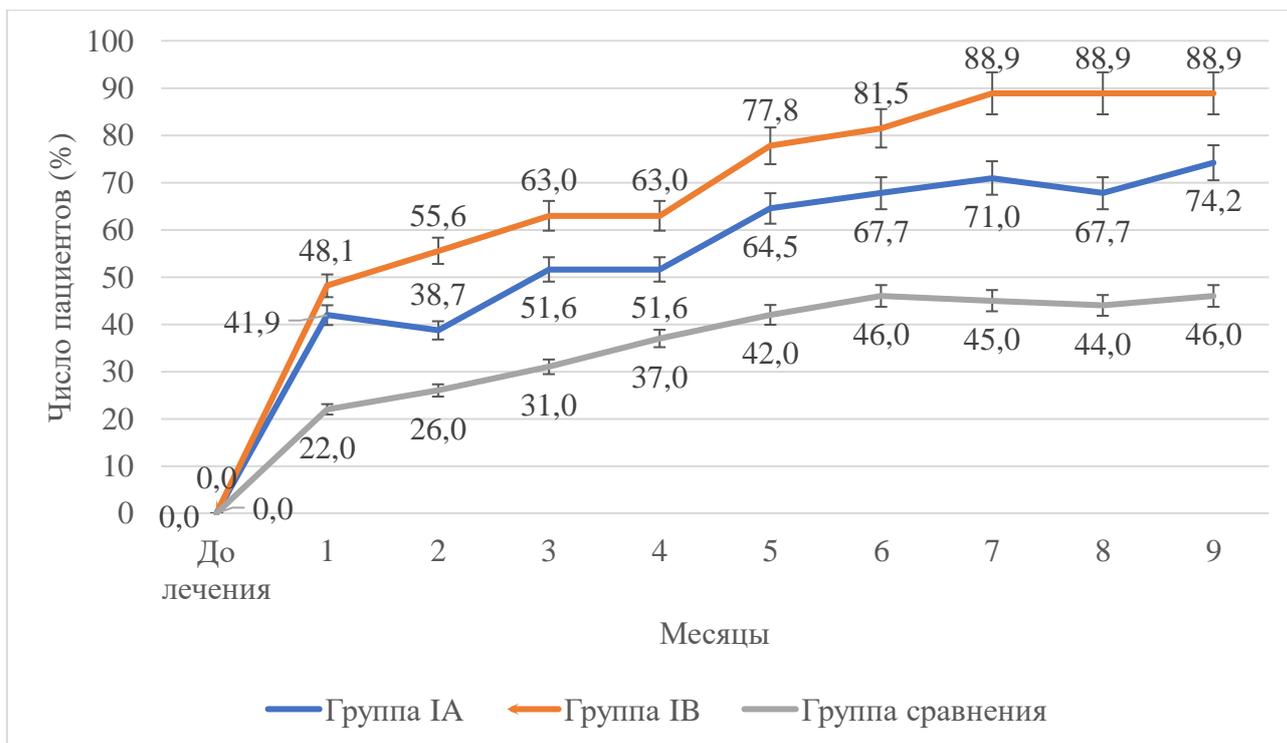


Рисунок 4.1. Сравнение частоты клинически значимого 20% улучшения по критериям АКР в исследуемых группах лечения за 9 месяцев.

Рисунок 4.1 иллюстрирует продольное сравнение процента пациентов, достигших 20% улучшения симптомов, согласно критериям АКР20, в течение девятимесячного периода. На протяжении всего исследования наблюдается заметное повышение процента пациентов, удовлетворяющих критериям АКР20 во всех исследуемых группах. Группа IA демонстрирует стабильный восходящий тренд, начиная с 22,0% в первом месяце и достигая 74,2% к девятому месяцу. В то же время, группа IB, получавшая более высокую дозу метотрексата в комбинации с адалимумабом, начинает с сопоставимого уровня улучшения в первом месяце (26,0%), но демонстрирует более выраженный темп роста, достигая наивысшего процента улучшения среди всех групп к концу исследовательского периода (88,9% на 9-м месяце). Это указывает на наличие дозозависимого эффекта, при котором более высокие дозы метотрексата, вероятно, приводят к улучшению результатов в сочетании с адалимумабом ($p < 0,05$).

У больных контрольная группа, получивших монотерапию метотрексатом, было обнаружено более плавное и менее выраженное улучшение, завершая исследование с показателем в 46,0%. Хотя и наблюдается улучшение, оно значительно уступает результатам, достигнутым в группах комбинированной терапии. Статистический анализ графика демонстрирует, что обе группы комбинированной терапии (IA и IB) значительно превосходят группу монотерапии метотрексатом, что

подтверждается окончательными процентными показателями и очевидными различиями между кривыми. В частности, окончательный показатель улучшения по критериям АКР20 в группе IV почти в два раза выше, чем в контрольной группе, что имеет важное клиническое значение. Таким образом, данные исследования подчеркивают потенциальное преимущество комбинированной терапии с использованием адалимумаба и метотрексата в более высоких дозах для достижения значительного улучшения состояния пациентов с ревматоидным артритом.

Рисунок 4.2 иллюстрирует динамику изменения процентного количества пациентов, достигших 70% улучшения симптомов ревматоидного артрита в течение девятимесячного периода лечения, в соответствии с критериями АКР70. Этот повышенный порог улучшения свидетельствует о более значительном улучшении симптомов, что является важным показателем эффективности лечения.

В течение девяти месяцев группа IA демонстрирует постепенное увеличение количество пациентов с клинически значимым 70% улучшением после комбинированной терапии, достигая 54,8% к девятому месяцу. Восходящий тренд в этой группе является последовательным, хотя и прерывается периодическими плато, что отражает непрерывный, но неоднородный ответ на лечение. Эти периоды стабилизации могут указывать на необходимость дополнительных корректировок терапевтического подхода для поддержания постоянного прогресса.

Группа IV, с другой стороны, демонстрирует более быстрый начальный рост, что предполагает раннее наступление значительного улучшения при более высокой дозе метотрексата. После первоначального вздыга увеличение продолжается более стабильным темпом, в конечном итоге достигая 66,7% к девятому месяцу. Эта группа последовательно превосходит группу IA, что указывает на зависимость ответа от дозы, где более высокая доза метотрексата в сочетании с адалимумабом может быть более эффективной в достижении существенного улучшения состояния пациентов.

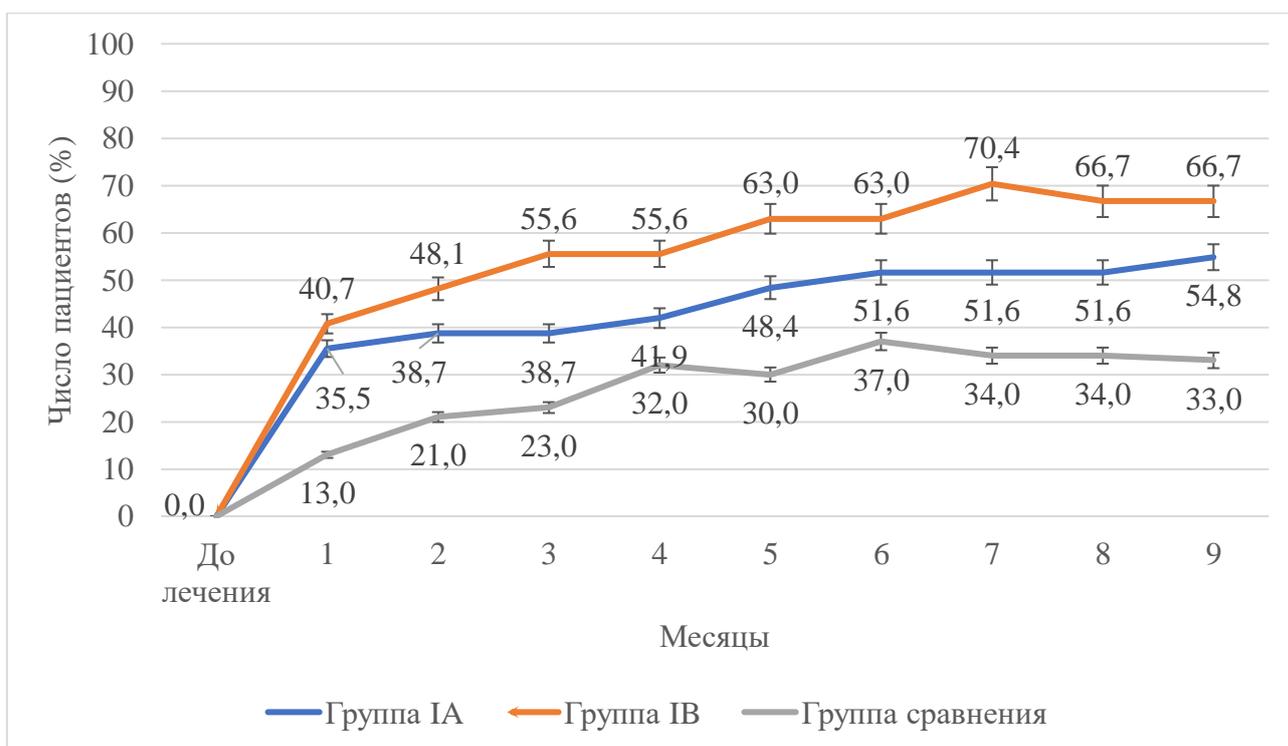


Рисунок 4.2. Продольное сравнение частоты клинически значимого ответа на терапию по критериям АКР70 в исследуемых группах лечения

Контрольная группа, получавшая только монотерапию метотрексатом, демонстрирует наиболее скромное улучшение на протяжении всего исследования с окончательным показателем ответа АКР70 в 33,0% через девять месяцев. Этот результат подчеркивает ограниченную эффективность монотерапии метотрексатом в достижении значительного облегчения симптомов ревматоидного артрита и подтверждает потенциал комбинированных терапевтических стратегий.

Таким образом, данные в рисунке 4.2 подкрепляют гипотезу о дозозависимом ответе на лечение и выделяют преимущества комбинации адалимумаба с более высокой дозой метотрексата в лечении ревматоидного артрита.

В заключительном анализе представленных данных, график наглядно демонстрирует, что комбинированная терапия, состоящая из адалимумаба в сочетании с метотрексатом, значительно превосходит монотерапию метотрексатом в эффективности достижения как 20%, так и 70% улучшения симптомов ревматоидного артрита. Это открытие подчеркивает синергетический потенциал комбинированного подхода в лечении данного заболевания. Дополнительно, более высокая доза метотрексата в сочетании с адалимумабом (группа IB) демонстрирует более выраженную эффективность по сравнению с более низкой дозой (группа IA), что проявляется в более

высоких процентах ответа по критериям АКР70 на протяжении всего периода исследования. Эти данные подчеркивают критическую важность оптимизации дозировки метотрексата при его применении в комбинации с адалимумабом для лечения ревматоидного артрита, что может способствовать максимизации терапевтической эффективности и улучшению клинических исходов для пациентов.

Таблицы 4.2, 4.3 и 4.4 предоставляют всесторонний обзор клинических и лабораторных улучшений у пациентов с ревматоидным артритом, проходящих различные режимы лечения в течение девятимесячного периода. Группа IA, которой была назначена комбинация адалимумаба 40 мг и метотрексата 7,5 мг, показала значительное снижение количества болезненных и отекающих суставов, при этом среднее количество болезненных суставов снизилось с 35,8 до 9,2, а отекающих суставов - с 27,9 до 8,6. Кроме того, в этой группе наблюдалось существенное уменьшение показателей воспаления, с уровнем С-реактивного белка, снижающимся с 3,9 мг/дл до 0,8 мг/дл, и СОЭ с 29,5 мм/ч до 9,1 мм/ч, что указывает на сильный ответ на лечение.

Таблица 4.2

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом в группе IA

	До лечения (n = 31)	3 месяца (n = 31)	6 месяцев (n = 31)	9 месяцев (n = 31)
Болезненные суставы (n)	11.8±4.4	5.7±2.5**	4.5±2.1***	3.6±2.4***
Отекающие суставы (n)	10.6±3.8	6.8±4.3**	5.7±3.5***	4.9±2.3***
С-реактивный белок (мг/дл)	3.9±1.8	1.9±0.9**	1.1±0.6***	0.9±0.6***
СОЭ (мм/ч)	29.5± 9.6	15.2± 7.0***	10.2±4.0***	8.1±2.9***

Примечание: * - по сравнению с исходными данными. * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

Пациенты группы IB, получавшие ту же дозу адалимумаба, но более высокую дозу метотрексата в 15 мг, продемонстрировали еще более значительные улучшения. Количество болезненных суставов в этой группе резко снизилось с 36,2 до 4,2, а количество отекающих суставов - с 29,2 до 4,3. Более того, к концу исследовательского периода уровни С-реактивного белка и СОЭ существенно снизились до 0,65 мг/дл и 6,9 мм/ч соответственно. Эти изменения были высоко значимы уже к трехмесячному этапу, что предполагает дозозависимую эффективность метотрексата в сочетании с адалимумабом.

Контрольная группа, получавшая монотерапию метотрексатом в дозе 15 мг, также продемонстрировала улучшения, однако они были менее выраженными, чем в группах комбинированной терапии.

Таблица 4.3

Динамика клинических и лабораторных показателей среди пациентов группы IV

	До лечения (n = 27)	3 месяца (n = 27)	6 месяцев (n = 27)	9 месяцев (n = 27)
Болезненные суставы (n)	11.4±4.6	4.2±2.4***	3.1±1.8***	2.5±1.6***
Отекшие суставы (n)	9.7±3.3	5.2±3.2***	4.6±2.3***	3.8±2.6***
С-реактивный белок (мг/дл)	4.1±2.2	1.3±0.9***	0.8±0.4***	0.6±0.4***
СОЭ (мм/ч)	28.5± 10.1	11.3± 7.2***	9.3±2.6***	6.9±2.9***
<i>Примечание: * - по сравнению с исходными данными. * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001</i>				

Количество болезненных суставов снизилось примерно вдвое от исходного значения до 16,7, а количество отекающих суставов - до 14,8. Показатели воспаления также уменьшились, с уровнем С-реактивного белка, снижающимся до 1,1 мг/дл, и СОЭ до 11,3 мм/ч, что свидетельствует о положительном, но более мягком ответе на монотерапию.

Таблица 4.4

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом в группе сравнения

	До лечения (n = 100)	3 месяца (n = 100)	6 месяцев (n = 100)	9 месяцев (n = 100)
Болезненные суставы (n)	13.2±6.7	9.4±4.4**	7.2±3.3**	5.9±2.7***
Отекшие суставы (n)	9.6±4.0	8.1±4.1**	6.9±3.6**	6.1±3.2***
С-реактивный белок (мг/дл)	4.0±2.2	2.4±0.8**	1.7±0.6**	1.5±0.6**
СОЭ (мм/ч)	27.2± 9.3	18.4± 7.6***	13.6±6.8**	11.2±4.9***
<i>Примечание: * - по сравнению с исходными данными. * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001</i>				

Данные из этих таблиц в совокупности показывают, что, хотя метотрексат в одиночку оказывает заметное влияние на симптомы ревматоидного артрита, его комбинация с адалимумабом приводит к более значительным клиническим и лабораторным улучшениям. Особенно заметно, что более высокая доза метотрексата в сочетании с адалимумабом дает

наиболее выраженные преимущества, что указывает на повышенную эффективность, которая, по-видимому, зависит от дозы. Постоянные и статистически значимые снижения параметров активности заболевания в группах комбинированной терапии подчеркивают клиническую ценность этих лечений в управлении ревматоидным артритом.

Рисунок 4.3 предоставляет подробное изображение изменений в количестве болезненных суставов у пациентов с ревматоидным артритом за девятимесячный период, разделенных по группам комбинированной терапии IA, IB и контрольной группе.

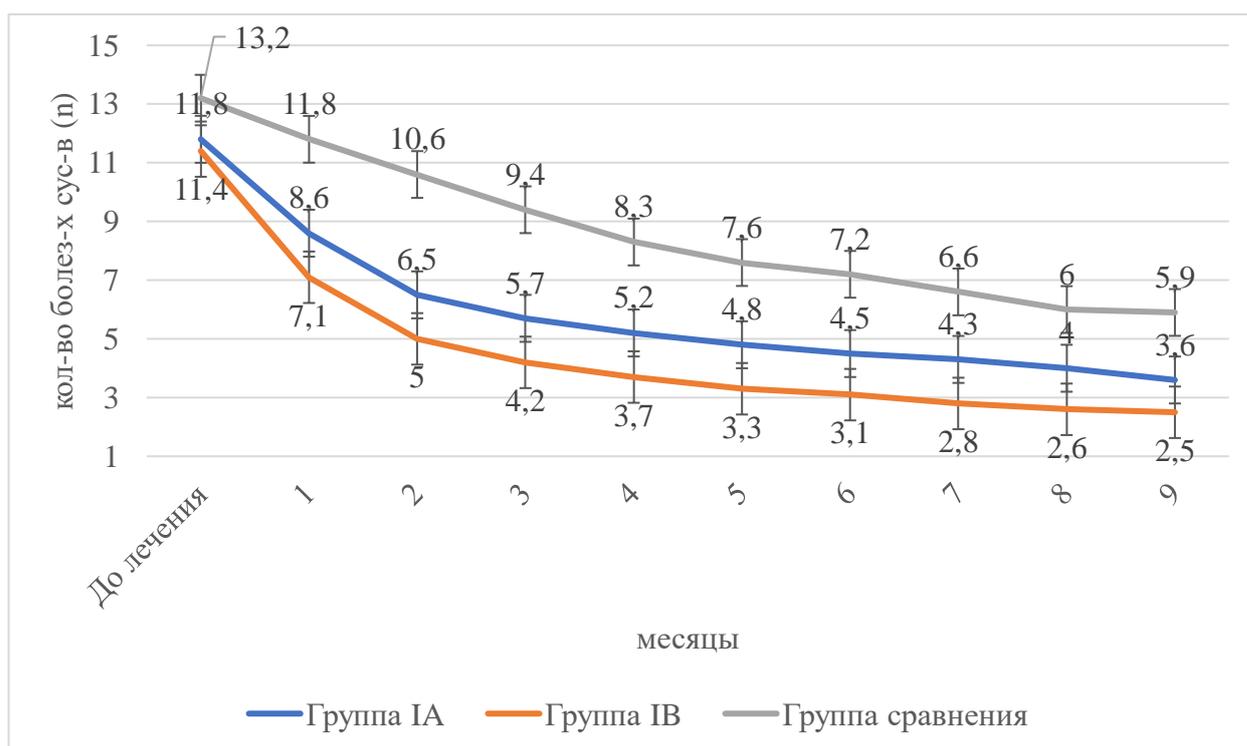


Рис. 4.3. Динамика улучшений в количестве болезненных суставов у пациентов с ревматоидным артритом в исследуемых группах.

В течение периода лечения группа IA показала постепенное снижение среднего количества болезненных суставов, достигая 9,2 к концу девятого месяца. В сравнении, группа IB, получавшая адалимумаб в сочетании с более высокой дозой метотрексата, демонстрирует более выраженное снижение количества болезненных суставов. Начиная с аналогичного исходного уровня, количество суставов резко снижается в течение первого месяца и продолжает уменьшаться, достигая 4,2 болезненных суставов к девятому месяцу. Эта тенденция не только демонстрирует эффективность лечения, но и предполагает, что более высокая доза метотрексата может иметь более сильное воздействие на уменьшение болезненности суставов при использовании вместе с адалимумабом. Контрольная группа также показала

снижение количества болезненных суставов относительно исходного уровня. Однако снижение менее крутое по сравнению с группами комбинированной терапии. К девятому месяцу среднее количество болезненных суставов в контрольной группе составляет 16,7, что, хотя и указывает на улучшение, подчеркивает менее сильный ответ на монотерапию по сравнению с комбинированной терапией.

Данные свидетельствуют о том, что, хотя все методы лечения приводят к улучшению состояния болезненных суставов, комбинация адалимумаба с метотрексатом является более эффективной, причем эффективность увеличивается с дозировкой метотрексата. График наглядно демонстрирует превосходство комбинированной терапии над монотерапией в управлении болезненными суставами у пациентов с ревматоидным артритом. Это подчеркивает важность учета как типа, так и дозировки лекарств при лечении этого заболевания для достижения оптимальных результатов для пациента.

График 4.4 отображает изменение количества отекающих суставов у пациентов с ревматоидным артритом за девятимесячный период лечения, разделенный по группам лечения IA, IB и контрольной группе. Группа IA, получавшая комбинацию адалимумаба 40 мг и метотрексата 7,5 мг, демонстрирует стабильное уменьшение количества отекающих суставов с 27,9 до 8,6. Это снижение свидетельствует о том, что лечение эффективно в уменьшении отека суставов, ключевого симптома и маркера воспаления при ревматоидном артрите. Группа IB, которой был назначен адалимумаб 40 мг в сочетании с более высокой дозой метотрексата в 15 мг, показывает более ускоренное снижение количества отекающих суставов, начиная с 29,2 и достигая 4,3 к концу девяти месяцев. Более резкое снижение по сравнению с группой IA предполагает, что увеличенная доза метотрексата может повысить эффективность лечения в уменьшении отека в суставах. Контрольная группа также продемонстрировала снижение количества отекающих суставов, но оно было менее выражено, заканчиваясь на уровне 14,8. Хотя наблюдается улучшение, график подчеркивает, что группы комбинированной терапии, особенно группа IB, более эффективны в уменьшении количества отекающих суставов по сравнению с монотерапией.

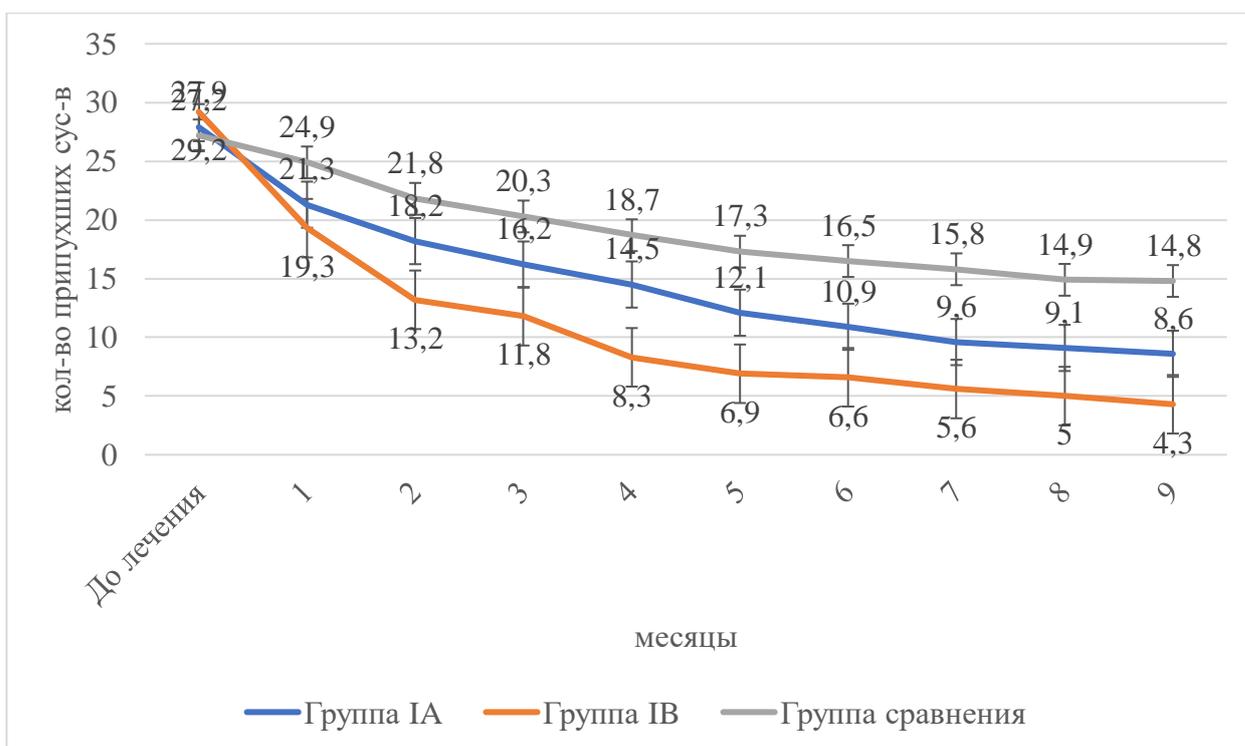


Рис. 4.4. Динамика количества припухших суставов у пациентов с ревматоидным артритом во всех группах лечения.

Представленные данные демонстрируют общую эффективность лечения в отношении припухших суставов, при этом наиболее значительное улучшение в группе IB указывает на наивысшую эффективность. Это визуальное представление подчеркивает преимущество комбинированных терапий, особенно с более высокими дозами метотрексата, в лечении воспалительных симптомов ревматоидного артрита. Таблица 4.5 представляет данные по индексам активности заболевания у пациентов с ревматоидным артритом в исследуемых терапевтических группах в динамике в период 9 месяцев терапии. Пациенты группы IA демонстрировали последовательное улучшение по всем индексам активности заболевания. Индекс инвалидности HAQ снизился с 1,1 до 0,40, что указывает на значительное сокращение инвалидности. Оба балла ВАШ, оцененные врачами и пациентами, показали значительные снижения, что свидетельствует о снижении восприятия тяжести заболевания и боли.

Таблица 4.5
Динамика различных показателей активности заболевания в исследуемых группах

		ВАШ (врач) (100-мм)	ВАШ (пациент) (100-мм)	Оценка боли пациенто м	HAQ - индекс инвалидност и	Индекс DAS28
Группа IA	До лечения	39.1±9.6	36.2±10.1	32.5 ±10.3	1.1±0.42	6.3±0.9
	1 месяц	29.6±7.3	26.7±7.9	24.8±7.8	0.91±0.30	4.9±0.9
	3 месяца	20.1±6.9*	20.9±6.3*	19.9±7.1*	0.72±0.24*	2.8±0.7*
	6 месяцев	18.1±5.2*	17.9±5.9*	16.3±6.1*	0.46±0.26*	2.0±0.8*
	9 месяцев	16.3±4.1*	15.9±6.1*	13.7±5.8*	0.40±0.18*	1.6±0.9*
Группа IB	До лечения	41.2±10.2	37.8±11.3	34.6±11.6	1.0±0.35	6.4±0.9
	1 месяц	30.4±7.2	26.6±7.7*	22.5±9.2	0.78±0.28*	3.1±0.8*
	3 месяца	19.6±5.2*	16.4±6.1*	14.1±6.8*	0.58±0.25*	1.7±0.8*
	6 месяцев	13.6±3.9*	9.3±4.1*	8.9±4.3*	0.31±0.19*	1.2±0.9*
	9 месяцев	9.2±3.5*	8.4±4.5*	7.7±4.7*	0.26±0.14*	1.2±0.8*
Группа сравнени я	До лечения	42.1±7.3	38.0±8.0	29.6±10.3 *	1.1±0.52	6.3±0.9
	1 месяц	34.5±6.8	30.9±6.0	25.5±7.9	1.0±0.50	5.6±1.0
	3 месяца	29.1±5.8	27.7±5.6*	21.7±7.3	0.91±0.48	4.6±0.9
	6 месяцев	24.3±6.1*	23.2±4.3*	20.1±6.9*	0.78±0.44*	3.4±0.8*
	9 месяцев	23.7±6.0*	21.7±4.7*	16.6±6.7*	0.80±0.46*	2.6±0.8*

*Примечание: сравнение с исходными данными с помощью теста Манна-Уитни-Уилкоксона. *-p<0,05 - статистическая значимость.*

Оценка боли пациентом следовала аналогичному нисходящему тренду, а балл DAS28, который является композитной мерой активности заболевания, снизился с 6,3 до 1,6, что предполагает значительное снижение общей активности заболевания. Пациенты группы IB, с другой стороны, продемонстрировали еще более значительные улучшения по всем показателям. Индекс инвалидности HAQ для этой группы снизился до 0,26, а баллы ВАШ и оценка боли пациентом также снизились более значительно, чем в группе IA, при этом балл DAS28 снизился впечатляюще до 1,2, указывая на очень низкую активность заболевания к концу девяти месяцев. Контрольная группа, получавшая только монотерапию метотрексатом, показала меньшее улучшение по сравнению с группами комбинированной терапии. Тем не менее, все индексы все еще значительно снизились, при этом индекс инвалидности HAQ снизился до 0,80, баллы ВАШ, оцененные врачами и пациентами, и оценка боли пациентом показали умеренные снижения. Балл DAS28 снизился до 2,6, что представляет умеренный уровень активности заболевания.

Рисунок 4.5 отображает динамику изменений общего балла Шарпа (TSS) у пациентов с ревматоидным артритом в трех группах лечения на протяжении девяти месяцев. На исходном уровне средние баллы TSS в группах были близки, составляя 11,2, 11,6 и 12,7 баллов соответственно, что указывает на незначительную разницу в исходных данных повреждения суставов среди исследуемых групп. Как видно из рисунка, пациенты группы IA испытывали незначительный прирост общего балла Шарпа на протяжении девяти месяцев с небольшими колебаниями, составляя 12,9 баллов. Аналогично, пациенты группы IB показали также стабильный незначительный прирост в общем балле TSS на протяжении всего периода достигая 12,8 к концу 9 месяца. Незначительный прирост в общем балле TSS пациентов получавших комбинированную терапию подразумевает, что комбинированная терапия значительно снижает прогресс костно-хрящевой деструкции. При этом, у пациентов сравнительной группы наблюдалась постепенное и весьма значительное увеличение общего балла Шарпа с 12,7 на исходном уровне до 17,6 через девять месяцев. Восходящий тренд указывает на прогрессирование повреждения суставов со временем, что указывает на то, что монотерапия не является эффективным в предотвращении радиографического прогрессирования повреждения суставов у пациентов с РА (рис. 4.5).

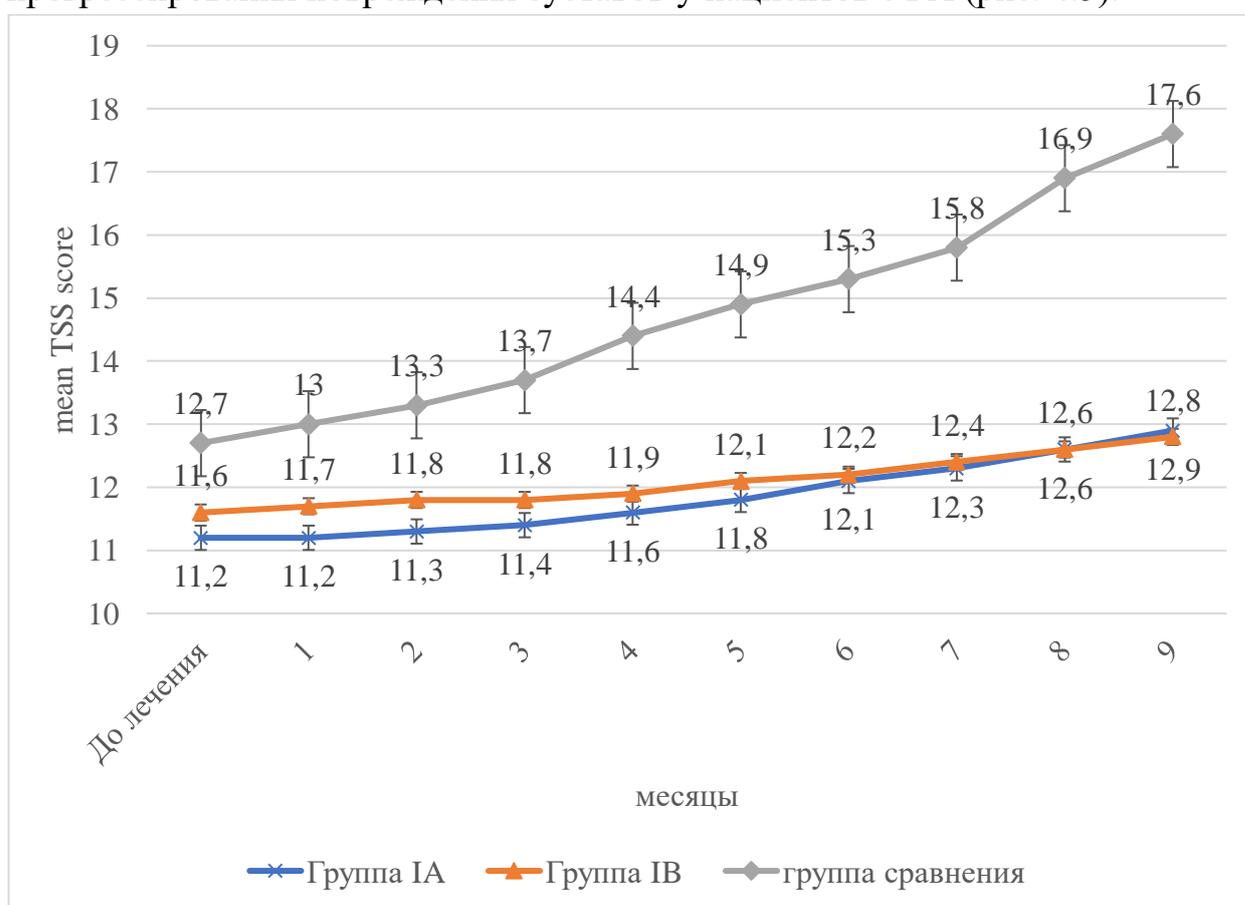


Рисунок 4.5. Динамика показателей общей шкалы Шарпа (TSS) в исследуемых группах больных с РА.

В целом, результаты исследования подтверждают, что комбинированная терапия адалимумабом с любой дозировкой метотрексата оказывает эффективное воздействие на остановку прогрессирования повреждения суставов при ревматоидном артрите в сравнении с монотерапией метотрексатом. Относительная стабильность баллов TSS в группах комбинированной терапии в контрасте с возрастающими баллами в контрольной группе подчеркивает потенциальные защитные эффекты комбинированной терапии на состояние суставов.

Рисунок 4.6 иллюстрирует динамику эрозивных изменений у пациентов с ревматоидным артритом в течение девяти месяцев, сопоставляя эффективность разных режимов лечения. Пациенты группы IA демонстрируют незначительное увеличение балла эрозии, которое достигает значения 3,6 к концу исследовательского периода ($p>0,05$). Таким же образом, пациенты группы IB наблюдают постепенное, статистически незначительное увеличение балла эрозии с 2,9 до 3,3 ($p>0,05$).

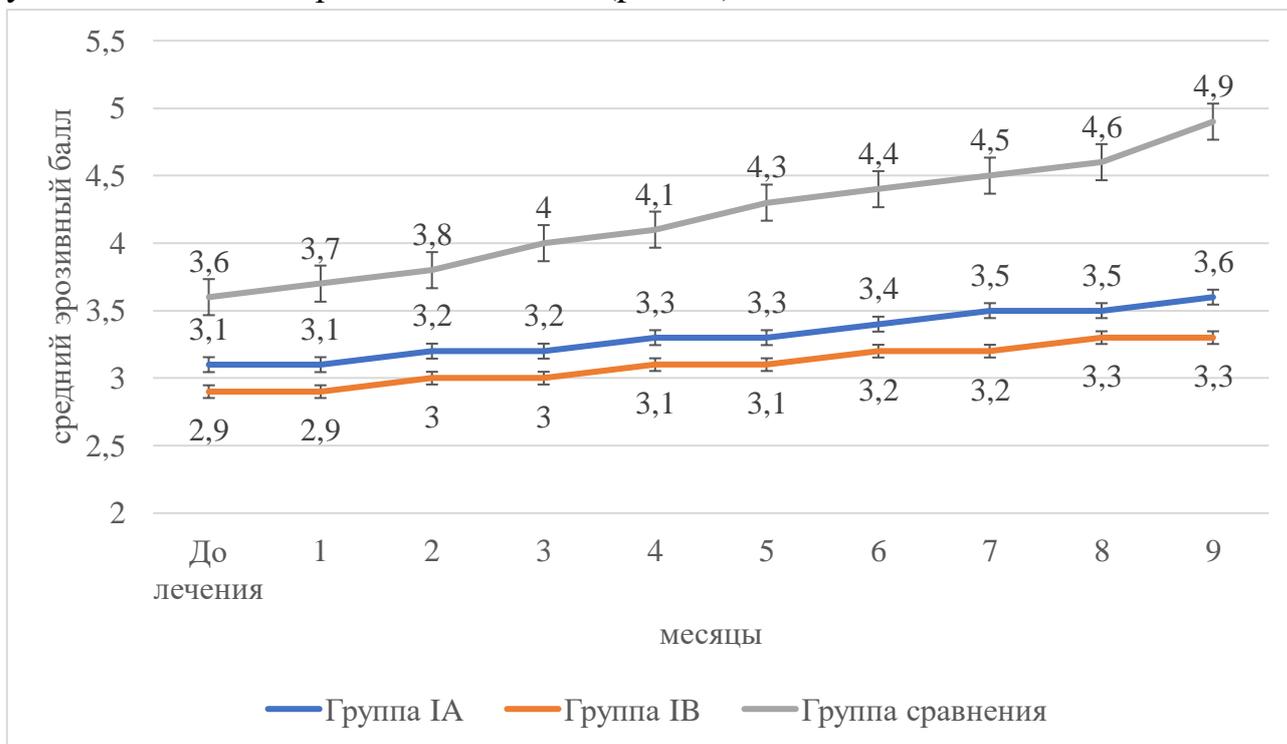


Рисунок 4.6. Динамика баллов развития эрозии в исследуемых группах пациентов с РА.

Несмотря на то что темпы прогрессирования эрозии в группе IB менее выражены по сравнению с группой IA, различия между группами не являются статистически значимыми, что свидетельствует о схожей эффективности обеих комбинированных терапий в предотвращении прогрессирования костной эрозии. В то же время пациенты сравнительной группы испытывают значительное увеличение баллов эрозии, начиная с 3,6 и достигая 4,9 к концу исследования ($p_1<0,01$ и $p_2<0,01$), что указывает на более высокую степень

прогрессирования костной эрозии по сравнению с комбинированными терапиями.

Во всех исследуемых группах наблюдалась увеличение эрозивных изменений измеренных в баллах на протяжении девяти месяцев. При этом группы, лечившиеся комбинированной терапией, демонстрируют значительно более медленное прогрессирование костной эрозии по сравнению с группой пациентов, лечившейся монотерапией метотрексатом. Это позволяет предположить, что комбинированная терапия с любой дозой метотрексата может обладать аналогичной эффективностью в защите от костно-хрящевой деструкции при ревматоидном артрите и значительно более эффективна по сравнению с монотерапией метотрексатом.

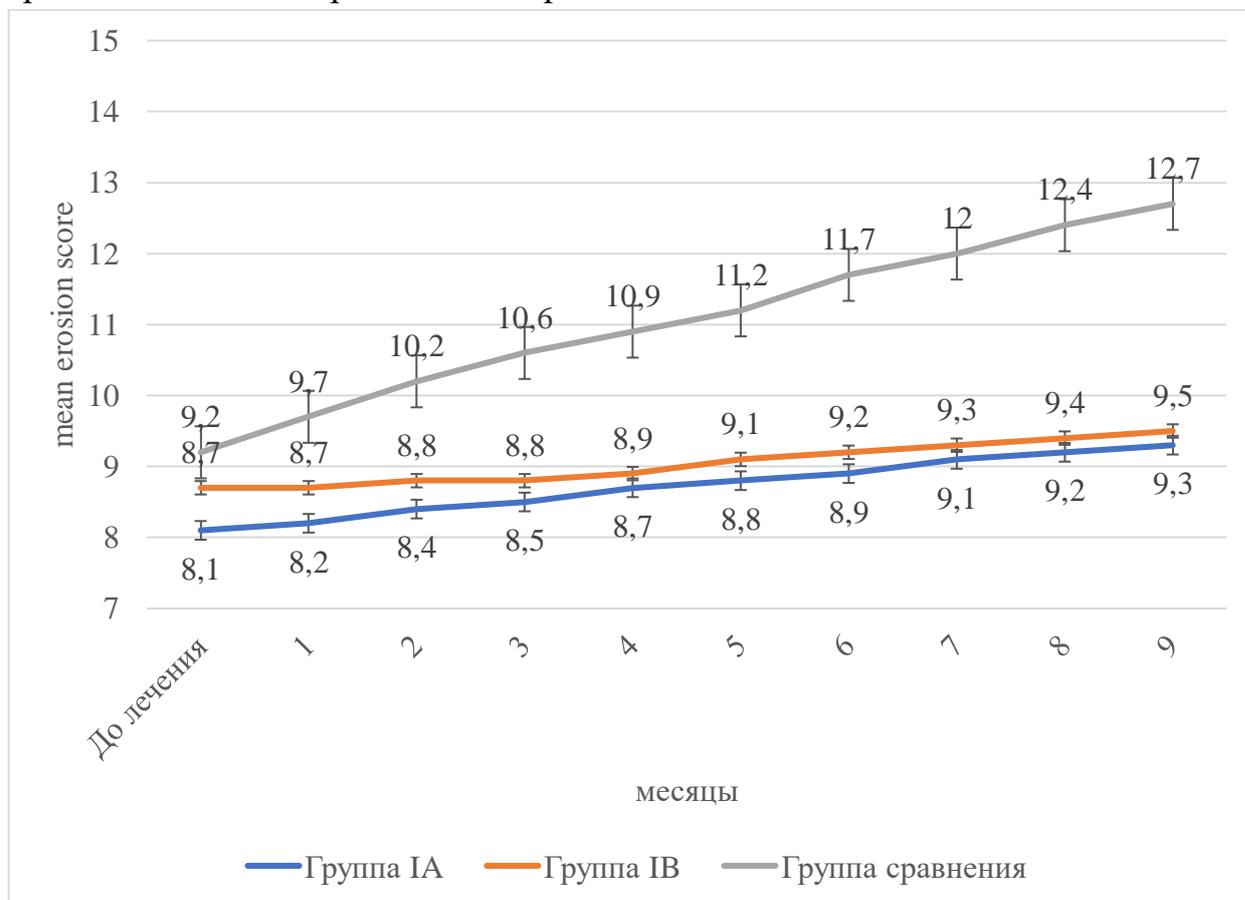


Рисунок 4.7. Динамика средних баллов сужения суставной щели в исследуемых группах пациентов с РА.

Рисунок 4.7 представляет данные о динамике средних баллов сужения суставной щели у пациентов с ревматоидным артритом в трех исследуемых группах терапии в течение девяти месяцев. Пациенты группы IA продемонстрировали незначительное увеличение среднего балла сужения суставной щели с 8,1 до 9,4 за девять месяцев терапии. Аналогичные закономерности были отмечены в группе IB, где баллы сужения суставов начинались с 8,7 и достигали 9,5 к 9 месяцам. В отличие от этого, пациенты в контрольной группе продемонстрировали более значительное увеличение

баллов сужения суставов, начиная с 9,2 и увеличиваясь до 12,7 за девять месяцев. Результаты показывают, что увеличение дозы метотрексата в комбинированной терапии не оказывает значительного влияния на прогрессирование сужения суставного пространства по сравнению с более низкой дозой данного препарата. Более выраженное прогрессирование сужения суставного пространства по сравнению с комбинированными терапиями предполагает, что метотрексат менее эффективен в замедлении дегенерации суставов. Важно отметить, что при комбинированной терапии структурные повреждения суставов были минимальными, что подчеркивает потенциал в замедлении радиографического прогрессирования РА. Показатель улучшения структурных повреждений суставов по баллам Шарпа выявил более низкий прирост у пациентов получавших комбинированную терапию что предполагает более существенное замедление дегенеративных изменений суставов.

Некоторые аналогичные исследования показали, что комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом более эффективна, чем монотерапия адалимумабом или метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом, особенно в отношении остановки прогрессирования повреждения суставов. Но в этих исследованиях не производилась сравнения различных доз метотрексата в комбинации с адалимумабом на прогрессирование сужения суставного пространства у пациентов с РА. Также, шестимесячное наблюдательное исследование подтверждает вывод о том, что адалимумаб в сочетании с метотрексатом превосходит монотерапию адалимумабом при лечении установленного ревматоидного артрита. Результаты исследования свидетельствуют о том, что данная комбинированная терапия эффективна, но также не изучались различные дозы метотрексата в комбинации с адалимумабом на прогрессирование дегенерации суставов.

Таблица 4.6

Динамика иммунологических показателей в исследуемых группах пациентов с РА.

		IL-6 (пг/мл)	IL-17 (пг/мл)
Группа IA	До лечения	84.3±16.4	231.5±66.2
	1 месяц	49.5±10.4*	174.5±42.1
	3 месяца	31.3±9.3*	142.7±40.5*
	6 месяцев	21.5±8.9*	112.4±24.2*
	9 месяцев	16.8±5.9*	87.9±23.2*
Группа IB	До лечения	91.5±15.8	218.6±58.4

	1 месяц	41.2±11.8*	133.7±32.4*
	3 месяца	17.4±7.6*	97.4±26.8*
	6 месяцев	12.4±7.4*	53.1±14.6*
	9 месяцев	10.3±5.0*	32.1±9.2*
Группа сравнения	До лечения	87.9±12.3	227.9±44.2
	1 месяц	64.2±14.4	204.5±34.9
	3 месяца	48.6±16.1	175.2±29.3
	6 месяцев	39.8±11.2	133.1±22.8
	9 месяцев	35.7±9.4	122.2±22.8
<i>Note: Compared to baseline data by Mann Whitney Wilcoxon test. *-p<0.05 – statistical significance</i>			

В рамках данного исследования представлены данные о динамике уровней интерлейкинов 6 (ИЛ-6) и 17 (ИЛ-17) у пациентов с ревматоидным артритом в трех группах лечения (табл. 4.6). В группе IA отмечено значительное снижение концентраций обоих цитокинов в течение девяти месяцев. Средние уровни ИЛ-6 уменьшились с 84,3 пг/мл до 16,8 пг/мл, в то время как концентрации ИЛ-17 снизились с 231,5 пг/мл до 87,9 пг/мл. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе IB, где зафиксировано еще более выраженное уменьшение уровней цитокинов. ИЛ-6 сократился с 91,5 пг/мл до 10,3 пг/мл, а ИЛ-17 - с 218,6 пг/мл до 32,1 пг/мл к концу исследовательского периода. Значительное снижение показателей на каждом последующем этапе исследования свидетельствует о сильном ответе на лечение в обеих группах комбинированной терапии, при этом более высокая доза метотрексата, возможно, способствует повышению эффективности. В контрольной группе, получавшей монотерапию метотрексатом, также наблюдалось снижение уровней цитокинов, однако оно было менее выражено. Уровни ИЛ-6 сократились с 87,9 пг/мл до 31,7 пг/мл, а ИЛ-17 - с 237,9 пг/мл до 123,3 пг/мл за девять месяцев. Несмотря на снижение концентраций обоих цитокинов, изменения были не такими значительными, как в группах комбинированной терапии, что указывает на меньшую эффективность монотерапии в уменьшении этих маркеров воспаления.

В заключение, данные исследования свидетельствуют о том, что комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом более эффективна в снижении уровней воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17 по сравнению с монотерапией метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом. Более значительное снижение уровней цитокинов в комбинированной терапии с более высокой дозой метотрексата коррелирует с более выраженным клиническим улучшением, как подтверждается другими индексами активности заболевания.

Рисунок 4.8 демонстрирует данные о динамике уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6), противовоспалительного цитокина, у пациентов с ревматоидным артритом, получившие различные терапевтические схемы лечения в течение девятимесячного периода. На исходном уровне уровни ИЛ-6 были высокими во всех группах, что является показателем активности заболевания. Уровни ИЛ-6 у пациентов группы IA заметно снизились, что свидетельствует о том, что комбинированная терапия с более низкой дозой метотрексата является эффективной в уменьшении системного воспаления у этих пациентов. Аналогичное, но более выраженное и крутое снижение уровней ИЛ-6 наблюдалось среди пациентов группы IB. Это указывает на то, что более высокая доза метотрексата может усилить противовоспалительные эффекты лечения. Пациенты, леченные монотерапией метотрексатом, также показали значительное снижение уровней ИЛ-6, однако к 9 месяцам уровни ИЛ-6 оставались значительно выше, чем в группах комбинированной терапии. Это доказывает что метотрексат в одиночку менее эффективен в снижении уровней ИЛ-6 по сравнению с его комбинацией с адалимумабом.

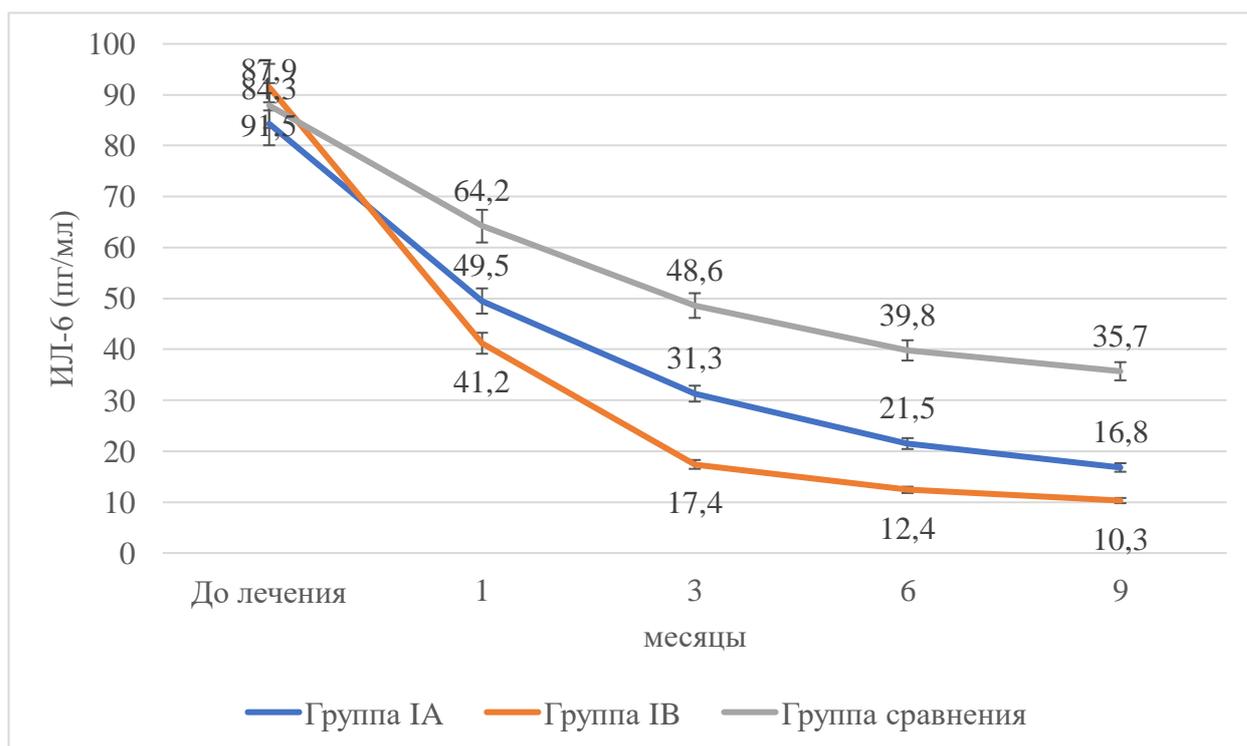


Рисунок 4.8. Динамика среднего уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в исследуемых группах пациентов с РА.

В заключение, данные свидетельствуют о том, что обе комбинированные терапии более эффективны в снижении уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) по сравнению с монотерапией метотрексатом, причем группа IB демонстрирует наиболее выраженное снижение. Тенденция данных

указывает на то, что комбинированная терапия, особенно с более высокой дозой метотрексата, может предложить более мощное противовоспалительное действие в лечении ревматоидного артрита.

Результаты исследования подчеркивают повышенную эффективность комбинированных терапий, включающих адалимумаб и метотрексат, по сравнению с монотерапией метотрексатом в управлении ревматоидным артритом. В частности, пациенты, получающие комбинированные терапии, продемонстрировали значительные улучшения клинических и иммунологических маркеров, включая показатели ответа АКР, снижение количества суставов и уменьшение воспалительных маркеров. Дозозависимый эффект метотрексата при сочетании с адалимумабом предполагает, что оптимизация дозы метотрексата имеет решающее значение для максимизации терапевтических результатов.

4.2 Анализ предикторов клинически значимого ответа на комбинированную терапию

На следующем этапе исследования мы изучили предикторы достижения АКР70 среди пациентов с РА, леченных в течение 9 месяцев. Таблица 4.7 представляет результаты логистического регрессионного анализа для пациентов с ревматоидным артритом, исследующего связь между различными исходными характеристиками пациентов и ответом на лечение, измеряемым по критериям улучшения АКР на 70%.

Результаты логистического регрессионного анализа, представленные в исследовании, выделяют несколько ключевых факторов, ассоциированных с благоприятным ответом на лечение у пациентов с ревматоидным артритом. В частности, было обнаружено, что пациенты с более короткой продолжительностью заболевания (менее 3 лет) также демонстрировали более высокую вероятность положительного ответа на лечение, с отношением шансов 3.14 (95% ДИ: 1.45-6.82, $P=0.003$). Эти результаты поддерживают концепцию о том, что раннее терапевтическое вмешательство при РА имеет значительное и решающее значение для достижения оптимальных леченых результатов. Раннее начало лечения может предотвратить необратимое повреждение суставов и уменьшить бремя заболевания, тем самым увеличивая шансы на благоприятный прогноз заболевания.

Кроме того, повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ >1 мг/л) ассоциировались с почти трехкратным увеличением шансов на благополучный ответ на терапию согласно критерию АКР70 (ОШ=2.92, 95% ДИ: 1.50-5.67, $P=0.001$). СРБ является маркером воспаления, и его связь с ответом на лечение может указывать на то, что пациенты с более высокой

воспалительной активностью значительно лучше отвечают на комбинированную терапию синтетическими и биологическими болезнью модифицирующими антиревматическими препаратами.

Результаты нашего исследования предоставляют важные данные для эффективного введения с РА. Значимая связь между мужским полом и благоприятным ответом на лечение по критерию АКР70 требует дальнейшего изучения для понимания лежащих в основе механизмов. Сильная связь между более коротким сроком заболевания и ответом на лечение подчеркивает важность ранней диагностики и своевременного начала терапии у пациентов с РА.

Статистически значимая взаимосвязь между повышенными уровнями СРБ до лечения и клинически значимым ответом на лечение подчеркивает роль воспаления в процессе заболевания и эффективность комбинированной терапии в ее снижении. В клинической практике уровень СРБ у пациентов с РА могут рассматриваться как биомаркер для прогнозирования клинически значимого ответа по критерию АКР70 на лечение и для мониторинга активности заболевания во время терапии.

Наши результаты подчеркивают что пол пациентов, продолжительность заболевания а также исходный уровень СРБ являются значимыми предикторами ответа на лечение у пациентов с РА. Наши результаты подчеркивают необходимость и возможность более персонализированной терапии РА применением индивидуализированных подходов к лечению и раннего вмешательства для оптимизации результатов лечения и введения пациентов с РА.

Таблица 4.7

Связь между исходными характеристиками пациентов и клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70 при РА

	АКР70 n=68	без АКР70 n=90	ОШ	95%ДИ	Z- statistic	P-value
Мужской	14	12	1.68	0.72-3.93	1.20	0.22
Продолжительность заболевания <3 года	57	56	3.14	1.45-6.82	2.9	0.003
С-реактивный белок >1 мг/л	41	39	2.92	1.50-5.67	3.17	0.001

СОЭ>40 мм/ч	34	42	1.14	0.61-2.14	0.41	0.67
Оценка TSS <1.5	29	43	0.81	0.43-1.83	0.64	0.52
DAS28 >5.1	49	43	2.81	1.44-5.52	3.02	0.002
ИЛ-6 >70 пг/мл	51	39	3.92	1.97-7.82	3.89	<0.0001
ИЛ-17 >150 пг/мл	53	40	4.42	2.18-8.97	4.11	<0.0001
<i>Примечание: Для данного анализа мы использовали модель множественной логистической регрессии без корректировки.</i>						

В отличие от значимых взаимосвязей, наблюдаемых между клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70 и полом, продолжительностью заболевания и уровнями СРБ, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и индекса Шарпа (TSS) не показали значимой связи с ответом на лечение у пациентов с РА. Шанс достижения клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70 у пациентов с уровнем СОЭ выше 40 мм/ч составило 1.14 (95% ДИ: 0.61-2.14, $p=0.67$), что указывает на отсутствие значимых различий между двумя факторами. Аналогично, индекс Шарпа TSS, оценивающий радиографическое повреждение суставов, не показал существенной взаимосвязи с клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70, с ОШ=0.81 (95% ДИ: 0.43-1.83, $P=0.52$) для баллов меньше 1.5.

Отсутствие взаимосвязи между исходными уровнями СОЭ у пациентов с РА и клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70 подчеркивает, что СОЭ, как неспецифический маркер воспаления, может не быть настолько чувствительным или прямо связанным с конкретными воспалительными процессами, на которые нацелена комбинированная РА. Также возможно, что порог в 40 мм/ч, использованный в этом анализе, может не адекватно отражать вариабельность уровней СОЭ и их потенциальное влияние на результаты лечения.

Отсутствие взаимосвязи между индексом Шарпа у пациентов с РА и клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70 подчеркивает, что радиографическое повреждение суставов, измеряемое по шкале TSS, может не быть напрямую связано с клинически значимым ответом на лечение. Важно отметить, что балл TSS отражает кумулятивное повреждение суставов со временем, и изменения в этом балле могут не быть заметны в временных рамках данного исследования.

Пациенты с высоким показателем активности заболевания по шкале DAS28 (DAS28 >5.1) продемонстрировали значимую связь с клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70 при РА, с отношением шансов 2.81 (95% ДИ: 1.44-5.52, $P=0.002$). Это открытие предполагает, что

пациенты с более активным заболеванием на начальном этапе более вероятно испытают значительное улучшение в результате лечения. Показатель DAS28, включающий клинические и лабораторные меры активности заболевания, может служить полезным предиктором ответа на лечение.

Кроме того, повышенные уровни противовоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6 >70 пг/мл) и интерлейкина-17 (ИЛ-17 >150 пг/мл) были сильно ассоциированы с клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70, с отношениями шансов 3.92 (95% ДИ: 1.97-7.82, $P<0.0001$) и 4.42 (95% ДИ: 2.18-8.97, $P<0.0001$) соответственно. Эти находки подчеркивают роль ИЛ-6 и ИЛ-17 в патогенезе РА и их потенциал как терапевтические мишени. Сильная связь между повышенными уровнями этих цитокинов и ответом на лечение может отражать эффективность лечений, специфически нацеленных на эти пути, таких как ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-17.

Значимые связи, наблюдаемые с DAS28, ИЛ-6 и ИЛ-17, подчеркивают важность активности заболевания и конкретных воспалительных путей в прогнозировании ответа на лечение при ревматоидном артрите. Эти факторы могут помочь в идентификации пациентов, которые скорее всего извлекут пользу из целенаправленных терапий, и в разработке индивидуальных лечебных стратегий для каждого пациента. Требуются дополнительные исследования для выяснения механизмов, лежащих в основе этих связей, и для изучения возможности включения этих маркеров в клиническую практику с целью оптимизации результатов лечения пациентов с ревматоидным артритом.

4.3. Клиническая значимость олигомерного матриксного белка хряща (COMP)

На следующем этапе нашего исследования мы изучили значимость олигомерного матриксного белка хряща у пациентов с РА на фоне лечения в течение 9 месяцев.

В таблице 4.8 представлены результаты исследований уровня COMP до и после лечения среди трех терапевтических групп пациентов с ревматоидным артритом. COMP, служащий биомаркером хрящевого метаболизма, имеет нормативные значения менее 10 нг/мл. Изначально все группы, включая группу IA ($n=31$), группу IB ($n=27$) и сравнительную группу ($n=100$), показали повышенные начальные уровни COMP, составившие $28,7\pm 4,2$, $29,6\pm 4,0$ и $30,2\pm 4,5$ нг/мл соответственно, значительно превышая нормативные значения. Статистические анализы ($p=0,09$ и $p=0,52$) свидетельствуют о том, что статистически значимых различий между группами на начальном этапе не

было, что указывает на однородный уровень активности или повреждения хряща во всех группах.

Таблица 4.8.

Сравнение уровней олигомерного матричного белка хряща (СОМР) до и после лечения в группах IA, IB и группе сравнения у пациентов с ревматоидным артритом

	Норма	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	P-value
СОМР до лечения (нг/мл)	<10	28.7±4.2	29.6±4.0	30,2±4.5	p=0.09 p=0.52
СОМР после лечения (нг/мл)	<10	23.9±3.1	22.1±2.9	29,6±3.8	p<0.001 p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p=0.35	
<p><i>Примечание: для сравнения использовались критерий Манн Уитни Уилкоксона с уровнем достоверности p<0.05.</i> <i>СОМР-Cartilage Oligomeric Matrix Protein (Олигомерный матричный белок хряща)</i></p>					

После терапии уровни СОМР в группах IA и IB снизились до 23,9±3,1 нг/мл и 22,1±2,9 нг/мл соответственно (p<0.001 и p<0.001 по сравнению с исходными данными). Эти уровни, хотя и остаются выше нормального диапазона, значительно ниже своих исходных значений, что указывает на эффективность комбинированной терапии по снижению уровня СОМР и тем самым деструкции хряща у больных. При этом у больных сравнительной группы наблюдалась небольшое снижение уровня СОМР, но осталась близка к своему исходному уровню в 29,6±3,8 нг/мл. Снижения уровней СОМР в группах IA и IB имели статистическую значимость что подчеркивает эффективность комбинированной терапии по сравнению со стандартной монотерапией метотрексатом, получаемой сравнительной группой (таблица 4.8).

Этот анализ подчеркивает эффективность лечения, применяемого к группам IA и IB, в снижении патологического процесса и деструкции хряща у пациентов с ревматоидным артритом, что существенно для управления заболеванием. Поддерживаемые высокие уровни СОМР в сравнительной группе после лечения подчеркивают потенциальную неадекватность используемого режима лечения для эффективного контроля оборота хряща. В целом, данные поддерживают гипотезу о том, что лечение для групп IA и IB

было более эффективным в управлении оборотом хряща, связанным с ревматоидным артритом, чем лечение, использованное в сравнительной группе.

Далее мы изучили взаимосвязь между уровнем олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) до и после лечения у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от их клинического ответа на терапию по критерию АКР70.

Таблица 4.9 представляет сравнительный анализ уровней олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) до и после лечения у пациентов с ревматоидным артритом, разделенных на две группы в зависимости от их клинического ответа на терапию по критерию АКР70.

Таблица 4.9

Сравнение уровней олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) до и после лечения у пациентов с клинически значимым ответом и без ответа на терапию по критерию АКР70

	Норма	Пациенты с АКР70 n=68	Пациенты без АКР70 n=90	p-value
СОМР до лечения (нг/мл)	<10	30.2±3.5	29,5±4.9	p=0.32
СОМР после лечения (нг/мл)	<10	26.5±4.4	27.7±4.4	p=0.11
	p-value	p<0.001	p=0.01	
<i>Примечание: для сравнения использовались критерий Манн Уитни Уилкоксона с уровнем достоверности p<0.05.</i>				

Исходные уровни олигомерного матриксного белка хряща у пациентов с клинически значимым ответом на лечение по критерию АКР70 до лечения в среднем составили 30.2±3.5 нг/мл, в то время как у пациентов без установленного клинически значимого ответа на терапию этот показатель составил 29.5±4.9 нг/мл (p=0.32). Как видно из таблицы 4.9, уровень олигомерного матриксного белка хряща не отличалась между группами до лечения.

После лечения, на 9-й месяц исследования, у пациентов с клинически значимым ответом на лечение по критерию АКР70 средний уровень СОМР значительно снизился до 26.5±4.4 нг/мл (p<0.001 от исходного), тогда как у пациентов без клинически значимого улучшений после лечения средний уровень составил 27.7±4.4 нг/мл (p<0.01 по сравнению с показателями до

лечения). Интересно, что статистические анализы не выявили значимого различия между группами после лечения ($p=0.11$). Однако наблюдается заметная тенденция к снижению уровня СОМР среди пациентов с клинически значимым ответом на лечение. Это может быть объяснена вариабельностью степени клинических улучшений среди пациентов которые не достигли 70% улучшения после терапии по критерию АКР70.

Таким образом, уровень олигомерного матричного белка хряща который является биомаркером деструкции хряща значительно уменьшается у больных с РА получавших комбинированную терапию по сравнению с больными получавшими монотерапию метотрексатом. При это уровень снижения наиболее выраженное у пациентов с клинически значимым ответом на терапию. Это свидетельствует о том, что олигомерного матричного белка хряща является важным биомаркером для мониторинга изменений в хрящевой ткани, хотя его изменения не всегда напрямую коррелируют с клиническим ответом на терапию по критерию.

Далее мы изучили взаимосвязь между индексом Шарпа который свидетельствует об уровне радиографических повреждений суставов и уровнем олигомерного матричного белка хряща что считается биомаркером деградации и деструкции хрящевой ткани.

Рисунок 4.9 иллюстрирует взаимосвязь между индексом Шарпа, показателем повреждения суставов при РА, и уровнями олигомерного матричного белка хряща (СОМР), маркера деградации и деструкции хрящевой ткани. Рисунок 4.9 показывает индивидуальные данные измерений каждого пациента, с индексом Шарпа по оси ординат и уровнями СОМР по оси абсцисс.

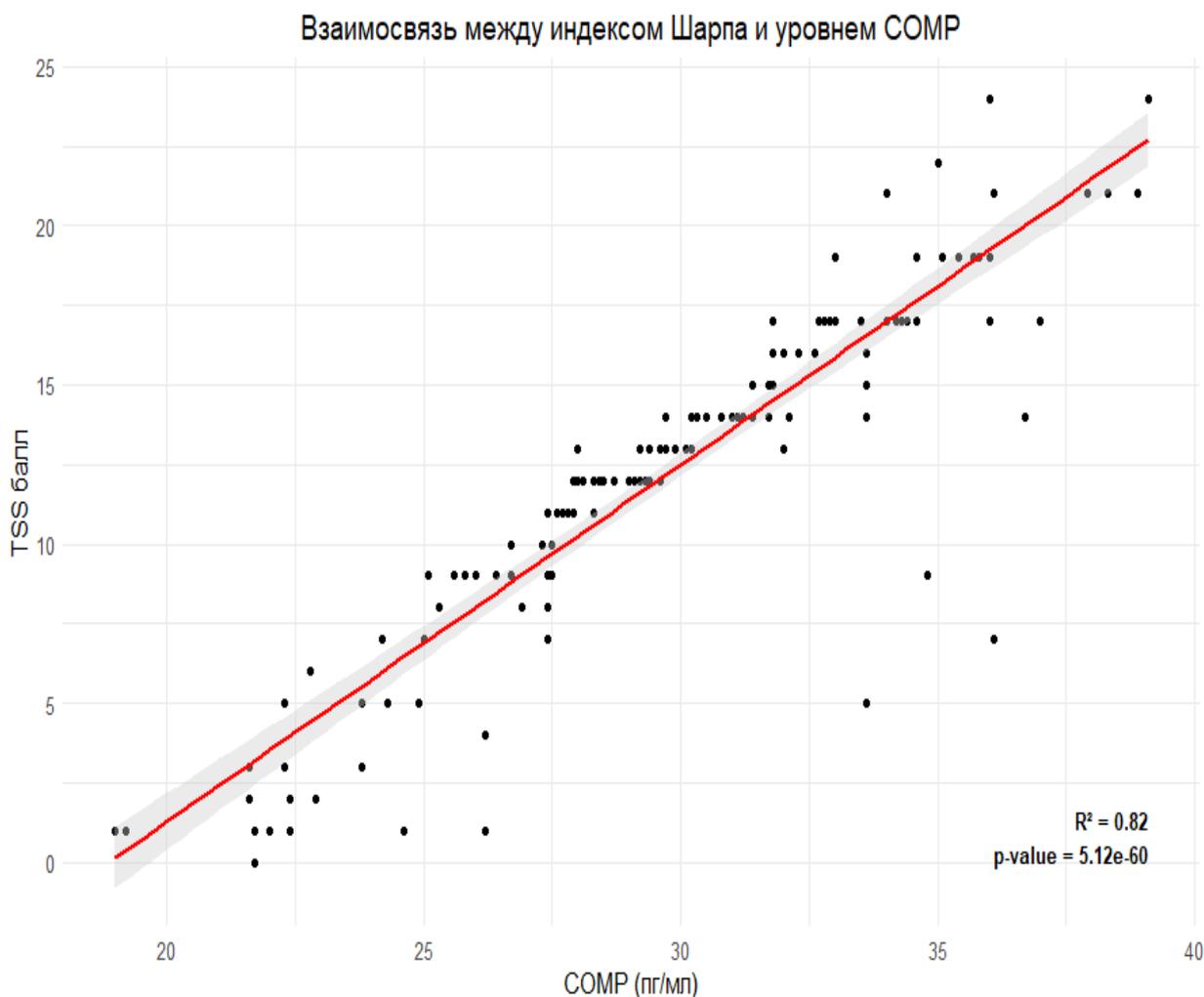


Рисунок 4.9. Корреляция между индексом Шарпа и уровнем олигомерного матричного белка хряща (СОМР) у пациентов с ревматоидным артритом

Из рисунка 4.9 видно положительное корреляционное отношение между двумя переменными. С увеличением уровней СОМР возрастает и индекс Шарпа, который свидетельствует о том, что более высокие уровни олигомерного матричного белка хряща ассоциируется с большим повреждением суставов у пациентов с РА по индексу Шарпа. Красная линия представляет собой линию наилучшего соответствия через точки данных, показывая общую тенденцию этой взаимосвязи. Сила связи количественно выражается значением R^2 , которое составляет 0.78 в данном анализе. Значение R^2 , близкое к 1, указывает на сильную корреляцию, и коэффициент корреляции равной 0.82 говорит о значительной положительной линейной корреляции между уровнями СОМР и индексом Шарпа. Это означает, что примерно 82% изменчивости индекса Шарпа можно объяснить уровнями СОМР или наоборот. Р-значение крайне мало (р-значение = $5.12e-60$), что указывает на то, что наблюдаемая корреляция статистически очень значима. Это

чрезвычайно малое р-значение практически исключает возможность того, что такая сильная корреляция является случайной.

В заключение, нужно отметить что эти данные свидетельствует о том, что СОМР можно рассматривать как надежный биомаркер для оценки повреждения суставов у пациентов с РА, при этом более высокие уровни СОМР могут указывать на более серьезное повреждение суставов. Статистическая значимость этой связи подчеркивает потенциальную клиническую важность мониторинга уровней СОМР в управлении и лечении РА.

В ходе исследования также была проанализирована зависимость между уровнем олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) и степенью активности заболевания по шкале DAS28 у пациентов с ревматоидным артритом до начала лечения (табл. 4.10). Исследование выявило, что у пациентов с высокой активностью заболевания, что соответствует показателю DAS28 более 5.1, средний уровень СОМР составил 32.2 ± 2.9 нг/мл, что значительно превышает норму и существенно выше по сравнению с группой с умеренной активностью заболевания (25.8 ± 3.3 нг/мл). Данная разница в уровнях СОМР статистически подтверждена ($p < 0.001$), что указывает на возможную связь между активностью заболевания и интенсивностью процессов деструкции хряща.

Таблица 4.10

Сравнение уровней олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) до и после лечения у пациентов в зависимости от активности заболевания по DAS28

	Норма	Умеренная активность (DAS28) n=60 До лечения	Высокая активность (DAS28) n=98 до лечения	p-value
СОМР (нг/мл)	<10	25.8 ± 3.3	32.2 ± 2.9	$p < 0.001$
<i>Примечание: для сравнения использовались критерий Манн Уитни Уилкоксона с уровнем достоверности $p < 0.05$.</i>				

Такие результаты подчеркивают значимость комплексной оценки биомаркеров, таких как СОМР, для определения активности ревматоидного артрита и для корректировки терапевтических стратегий. Они также могут служить основой для дальнейшего изучения взаимодействий между маркерами воспаления и структурными изменениями в суставах, что

способствует более глубокому пониманию патофизиологии РА и улучшению клинических исходов.

В рамках данного исследования было изучено взаимосвязь между концентрацией воспалительного цитокина ИЛ-6 и уровнем СОМР, отражающим степень деградации хрящевой ткани.

На рисунке 4.10 представлена корреляционная зависимость между показателями ИЛ-6 и СОМР у пациентов. Обнаруженная положительная линейная корреляция свидетельствует о том, что увеличение содержания ИЛ-6 сопровождается ростом уровня СОМР, что может быть признаком более интенсивного процесса деструкции хрящевой ткани.

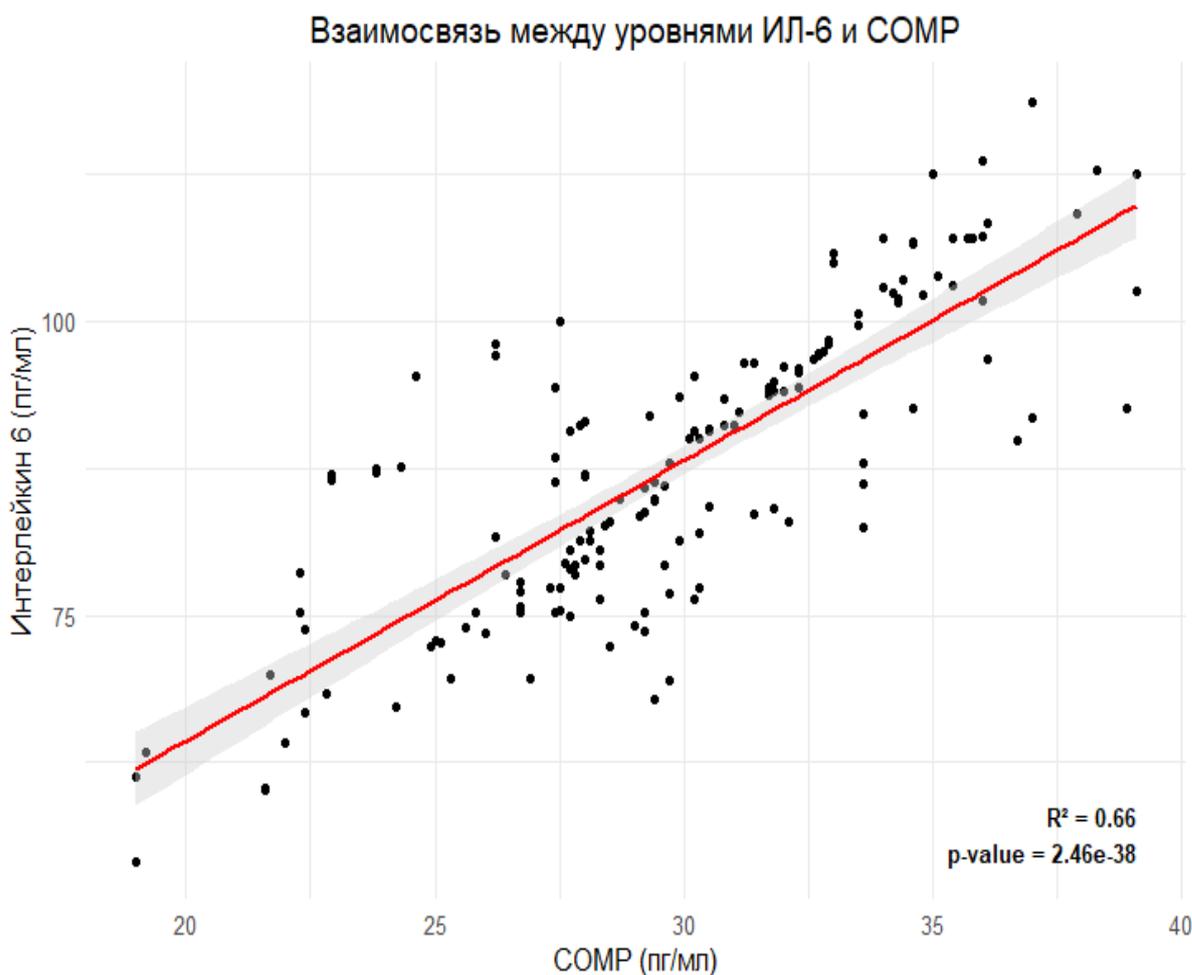


Рисунок 4.10. Корреляция между уровнями ИЛ-6 и олигомерного матриксного белка хряща (comp) у пациентов с ревматоидным артритом

Коэффициент детерминации (R^2) на уровне 0.66 указывает на то, что изменения в концентрации ИЛ-6 объясняют примерно две трети изменчивости уровня СОМР, подчеркивая сильную взаимосвязь между этими биологическими маркерами. Статистическая значимость корреляции подтверждается чрезвычайно низким р-значением ($2.46e-38$), исключающим случайность наблюдаемой зависимости. В заключение, надо отметить, что

полученные данные подчеркивают важность олигомерного матричного белка хряща и интерлейкина-6 в оценке воспалительной активности и степени поражения суставов при ревматоидном артрите. Это позволяет сделать выводы, что высокие уровни данных маркеров могут служить основанием для выбора более агрессивных методов лечения, нацеленных на снижение воспаления и замедление процесса деструкции суставов.

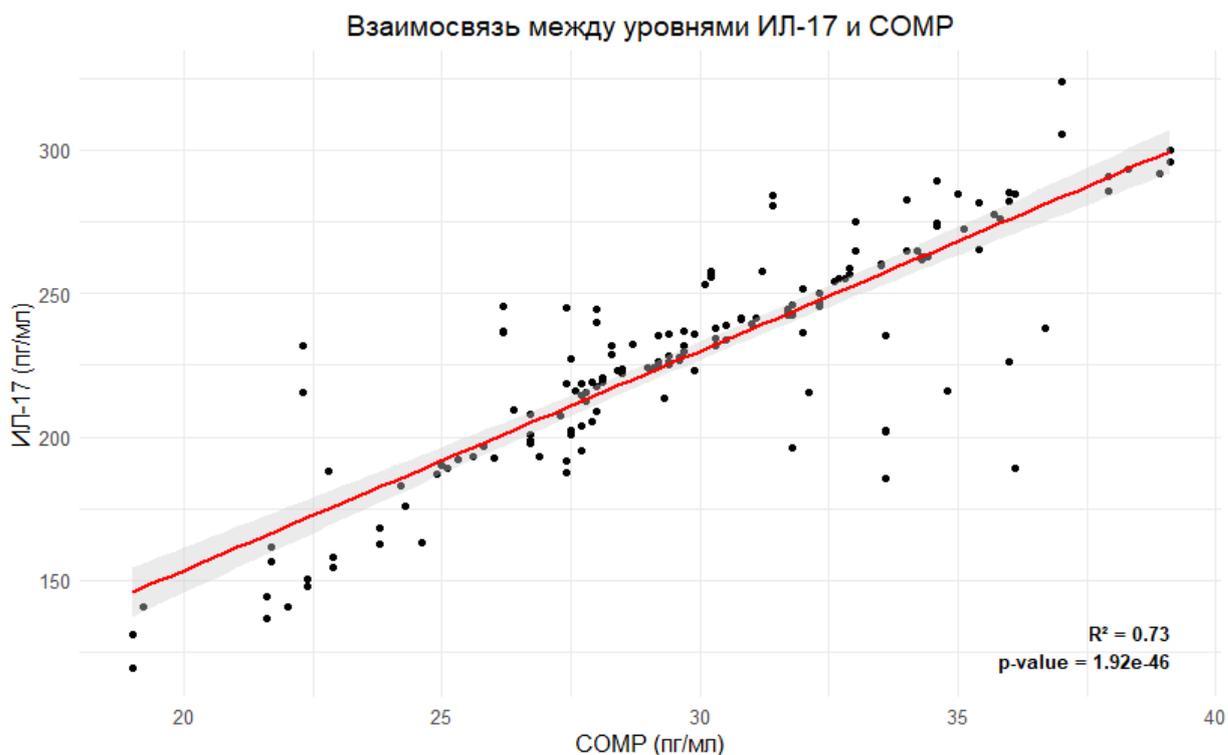


Рисунок 4.11. Корреляция между уровнями ИЛ-17 и олигомерного матричного белка хряща (comp) у пациентов с ревматоидным артритом

На рисунке 4.11 представлен результат анализа взаимосвязи между уровнями цитокина интерлейкина-17 (ИЛ-17) и олигомерного матричного белка хряща (COMP) у пациентов. График рассеяния демонстрирует положительную корреляцию между уровнями ИЛ-17 и COMP, указывая на то, что повышенная концентрация ИЛ-17 соответствует более высоким уровням COMP. Это отношение отражает взаимосвязь между воспалительными процессами в организме, характеризующимися уровнем ИЛ-17, и степенью повреждения или деградации хрящевой ткани, измеряемой уровнем COMP.

Коэффициент детерминации (R^2) составляет 0.73, что говорит о сильной взаимосвязи между этими двумя биомаркерами — примерно 73% вариации уровня ИЛ-17 может быть объяснено изменениями в уровне COMP. Эта взаимосвязь имеет высокую статистическую значимость, как подтверждено р-значением, равным $1.92e-46$, что исключает случайность корреляции. Таким образом, график наглядно показывает, что интерлейкин-17 и олигомерный

матриксный белок хряща являются важными индикаторами для мониторинга воспаления и структурных изменений в хрящах у пациентов, что может быть полезно для оценки тяжести и прогрессирования ревматоидного артрита, а также для определения эффективности терапевтических вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РА является хроническим воспалительным заболеванием, основными целями атаки которого являются суставы, хотя его воздействие может ощущаться и на других системах организма. Заболевание характеризуется как аутоиммунное, при котором иммунная система направляет атаку против синовиальной оболочки, что приводит к хроническому воспалению, отекам, болям и постепенной потере функций суставов [36, 94]. Патологические изменения включают разрушение костной ткани и эрозию хрящей, что, в конечном итоге, может привести к деформации и анкилозу суставов. Клиническая картина РА неоднородна и характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий. В период обострения пациенты испытывают усиление боли, увеличение отека суставов и значительное повышение утомляемости, что негативно сказывается на общем качестве жизни и повседневной активности [15, 32].

Точная диагностика и эффективное лечение РА требуют всестороннего понимания его клинических и патологических аспектов. Учитывая вариабельность проявлений и течения заболевания, необходимо применение индивидуализированных подходов к терапии, нацеленных на контроль воспалительного процесса, облегчение симптомов и предотвращение деформаций суставов и других осложнений [33, 44, 82, 127].

В последние годы в области ревматологии наблюдается значительный сдвиг в сторону персонализированной медицины, которая стремится адаптировать стратегии лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента. Этот подход особенно актуален при лечении РА, заболевания с высокой степенью вариабельности клинических проявлений и ответа на лечение. Идентификация генетических маркеров, которые могут предсказывать ответ на определённые лекарственные препараты, открывает новые возможности для более целенаправленного и эффективного лечения. Примером может служить выявление полиморфизмов в генах, кодирующих метаболизм лекарственных средств, или генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском развития побочных эффектов [12, 13, 39, 50, 52].

Текущий этап развития лечения РА также включает в себя улучшение стратегий ведения пациентов, направленных на минимизацию долгосрочных побочных эффектов лекарственных препаратов и повышение общей безопасности терапий. Прогресс в разработке и внедрении новых терапевтических подходов, включая биотехнологические и молекулярные технологии, представляет собой перспективное направление в борьбе с

ревматоидным артритом. Это позволяет не только снижать активность заболевания, но и улучшать общее состояние пациентов, предоставляя им возможность вести более активный и полноценный образ жизни [3, 12, 36, 67, 82, 127].

Метотрексат является одним из наиболее широко применяемых и эффективных БМАРП для лечения РА. Этот препарат демонстрирует высокую эффективность в уменьшении воспалительных процессов и замедлении или остановке разрушения суставов. Механизм его действия основан на ингибировании фермента дигидрофолатредуктазы, что приводит к снижению синтеза пуринов и пиримидинов, необходимых для синтеза ДНК. Это снижает способность иммунных клеток к делению, тем самым уменьшая воспалительную реакцию. Метотрексат используется как в монотерапии, так и в комбинации с другими БМАРП, обычно рекомендуется начинать лечение как можно раньше после диагностирования РА, чтобы максимально уменьшить или предотвратить суставное разрушение [83, 85, 128]

Адалимумаб является одним из ключевых БМАРП, используемых для лечения РА. Этот препарат представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на тумор некрозирующий фактор альфа (TNF- α), который играет важную роль в патогенезе РА. Ингибирование TNF- α адалимумабом приводит к значительному уменьшению воспаления и замедлению разрушения суставов. Клинические испытания показали, что примерно 60% пациентов, принимающих адалимумаб, достигают значительного улучшения по критериям Американской коллегии ревматологии (АКР), включая снижение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов [50, 92, 118, 123].

Исследования показывают, что комбинация метотрексата и биологических агентов, таких как адалимумаб, значительно улучшает клинические показатели у пациентов с РА по сравнению с монотерапией каждым из препаратов отдельно. В частности, данные клинических испытаний указывают на то, что приблизительно 75% пациентов, получающих комбинированную терапию, достигают критериев улучшения по шкале АКР50, что означает уменьшение числа воспаленных и болезненных суставов на 50% и более. Это значительно превышает результаты, достигаемые при использовании метотрексата или адалимумаба в отдельности, где этот показатель составляет около 40-50% [118, 123].

Несмотря на значительные успехи в исследованиях комбинации метотрексата и адалимумаба в лечении РА, существуют определенные ограничения, которые необходимо учитывать. Одним из ключевых аспектов, требующих дополнительного изучения, является вопрос о различных

дозировках препаратов в комбинированной терапии. Большинство существующих исследований фокусируется на стандартных дозировках, однако потенциальное влияние различных комбинаций доз на эффективность и безопасность лечения остается недостаточно изученным. Это ограничение снижает возможность полноценного понимания того, как наилучшим образом адаптировать лечение к индивидуальным потребностям пациентов, что особенно важно в контексте персонализированной медицины [78, 113].

Кроме того, в текущих исследованиях недостаточно внимания уделяется мониторингу биомаркеров, таких как олигомерный матриксный белок хряща (СОМР), который является показателем степени повреждения суставов и может служить важным индикатором прогрессирования РА и ответа на лечение. Измерение уровня СОМР в ходе комбинированной терапии метотрексата и адалимумаба могло бы предоставить дополнительные данные о механизмах, лежащих в основе терапевтического воздействия данных препаратов, а также помочь в оптимизации лечебных режимов [98, 117, 124].

Согласно полученным результатам, только 60.3% больных получавших комбинированную терапию достигли 70% улучшения от исходного состояния по критериям АКР по сравнению с 33% больных получавших традиционную монотерапию. Несмотря на то, что обе группы, получающие комбинированную терапию, показали значительные улучшения, группа, получающая более высокую дозу метотрексата с адалимумабом, продемонстрировала наиболее значительное снижение показателей активности заболевания и уровней цитокинов, поддерживая потенциальные преимущества корректировки дозы метотрексата для улучшения терапевтических результатов.

Результаты нашего исследования подчеркивают, что комбинированная терапия адалимумаба и метотрексата значительно более эффективнее в достижении критериев улучшения по АКР20, АКР50 и АКР70 по сравнению с монотерапией метотрексата. Комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом значительно снижает уровни воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17 по сравнению с монотерапией метотрексатом, что указывает на более высокую эффективность в контроле воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Более высокая доза метотрексата в комбинации с адалимумабом коррелирует с более выраженным клиническим улучшением, что свидетельствует о дозозависимом эффекте в управлении ревматоидным артритом в начальном этапе терапии.

Наиболее значительные улучшения (>50% улучшений по критерию АКР от исходных показателей) в клинико-лабораторных показателях наблюдается в первые три месяца комбинированной терапии. Поэтому целесообразно

рассмотрение альтернативные варианты терапии у пациентов без выраженных клинических улучшений в течении первых 2-3 месяцев комбинированной терапии.

У пациентов обеих групп (IA и IB), проходивших комбинированную терапию, было отмечено статистически значимое уменьшение показателей индекс инвалидности (индекса HAQ), оценки ВАШ (врач) и оценки ВАШ (пациент), а также оценки боли пациентом и индекса DAS28 с течением времени. Это указывает на улучшение функционального статуса и снижение активности заболевания. При этом, значительное улучшение этих показателей было замечено к трёхмесячному периоду комбинированной терапии, что говорит о быстром начале действия комбинированной терапии. К 9-месячному периоду комбинированная терапия более высокой дозой метотрексата показала наиболее низкий средний индекс инвалидности HAQ, что свидетельствует о значительном улучшении функционального состояния пациентов и подтверждает долгосрочную эффективность интенсивной комбинированной терапии. Также сравнительная группа, получавшая монотерапию, также показала улучшения, эти изменения были менее выражены по сравнению с показателями пациентов проходивших комбинированную терапию.

Согласно полученным данным, комбинированная терапия адалимумабом с любой дозировкой метотрексата оказывает эффективное воздействие на остановку прогрессирования повреждения суставов при ревматоидном артрите по сравнению с монотерапией метотрексатом. В группах лечения, получавших комбинированную терапию, отмечено лишь незначительное увеличение общего балла Шарпа, что свидетельствует о значительном замедлении костно-хрящевой деструкции. Также, у пациентов, лечившихся комбинированной терапией, наблюдалось значительно более медленное прогрессирование костной эрозии и сужения суставного пространства по сравнению с монотерапией, что подчеркивает преимущества комбинированного подхода.

Таким образом, что при комбинированной терапии структурные повреждения суставов были минимальными, что подчеркивает потенциал в замедлении радиографического прогрессирования РА. Показатель улучшения структурных повреждений суставов по баллам Шарпа выявил более низкий прирост у пациентов получавших комбинированную терапию что предполагает более существенное замедление дегенеративных изменений суставов.

В ходе изучения сравнительной эффективности комбинированной терапии было выявлено, что использование адалимумаба в сочетании с низкой

дозой метотрексата приводит к статистически значимому уменьшению уровней цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17. Но при этом, более высокая доза метотрексата в комбинации с адалимумабом, оказывает еще более значительное снижение уровней этих цитокинов, что подтверждает дозозависимый эффект и указывает на более значительное клиническое улучшение. В отличие от комбинированной терапии, в группе сравнения, снижение уровней ИЛ-6 и ИЛ-17 также имело место, но было менее выражено подчеркивая тем самым преимущества комбинированной терапии.

Мы также изучили предикторы клинического значимого 70% улучшения от исходных показателей по критериям АКР70. Согласно полученным результатам мужчины с РА в 2.19 раза (95%ДИ 1.09-4.28) чаще достигают клинически значимого ответа АКР70 по сравнению с женщинами, что предполагает различия в эффективности лечения, возможно, из-за различий в патофизиологии заболевания у разных полов. Также, пациенты с более короткой продолжительностью заболевания (менее 3 лет) демонстрируют более высокую вероятность положительного ответа (ОШ=3.14, 95%ДИ 1.45-6.82) на лечение, подчеркивая важность ранней диагностики и начала лечения для улучшения исходов. Кроме этого, особо важным оказалось высокий исходный уровень С-реактивного белка (СРБ >1 мг/л). Согласно нашим результатам, исходный уровень С-реактивного белка выше 1 мг/л ассоциировался с высоким шансом на благоприятный ответ на терапию по критерию АКР70 (ОШ=2.92, 95% ДИ 1.50-5.67), указывая на важность воспалительной активности как маркера положительного исхода лечения.

Пациенты с высокими показателями активности заболевания по шкале DAS28 (ОШ=2.81, 95% ДИ 1.44-5.52) и высокими уровнями цитокинов ИЛ-6 >70 пг/мл (ОШ=3.92, 95% ДИ 1.97-7.82) и ИЛ-17>150 пг/мл (ОШ=4.42, 95% ДИ 2.18-8.97) испытывают значительное улучшение в ответ на лечение, что делает эти параметры важными предикторами терапевтического исхода и потенциальными терапевтическими мишенями.

Комбинированная терапия метотрексата и адалимумаба для лечения РА значительно снижает активность заболевания и предотвращает структурные повреждения суставов, обеспечивая более эффективное управление симптомами и замедление прогрессирования РА. Данный подход позволяет добиться улучшения клинических показателей, таких как уменьшение боли и воспаления, а также улучшение функционального состояния суставов. Результаты исследования подчеркивают важность ранней диагностики и адаптации лечения к индивидуальным потребностям каждого пациента, что может включать корректировку дозировки и выбор наиболее подходящих

терапевтических стратегий на основе генетических маркеров и биомаркеров воспаления. Подходы, основанные на комбинации лекарственных средств, показывают высокую эффективность в улучшении качества жизни пациентов и обладают потенциалом для дальнейшего развития в контексте персонализированной медицины, делая акцент на оптимизацию лечения и минимизацию побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало значительную клиническую эффективность комбинированного применения адалимумаба и метотрексата, при этом более высокая доза метотрексата (15 мг) в комбинации с адалимумабом оказывает существенное улучшение клинических параметров (припухлость и болезненность суставов, утренняя скованность и др.), «острофазовых» показателей крови (СОЭ и СРБ).

2. Установлена значимая положительная корреляционная зависимость между уровнем олигомерного матриксного белка хряща - СОМР и активностью заболевания, уровнями ИЛ-6 и ИЛ17 и радиологическими признаками деструкции. Эти результаты подчеркивают участие иммуноцитокінов и олигомерного матриксного белка хряща в патогенезе РА, делая их значимыми показателями для оценки степени деструктивных изменений в суставах.

3. Оценка уровней иммуноцитокінов - ИЛ-6, ИЛ-17, а также функционально значимого нефибриллярного хрящевого белка - СОМР у пациентов с ревматоидным артритом показала значимые изменения при комбинированной терапии, что указывает на их роль в прогнозировании эффективности лечения.

4. Разработанная модель рациональной комбинации болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов представляет собой ценный инструмент для клинической практики, позволяя врачам принимать более обоснованные решения на основе индивидуальных характеристик пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

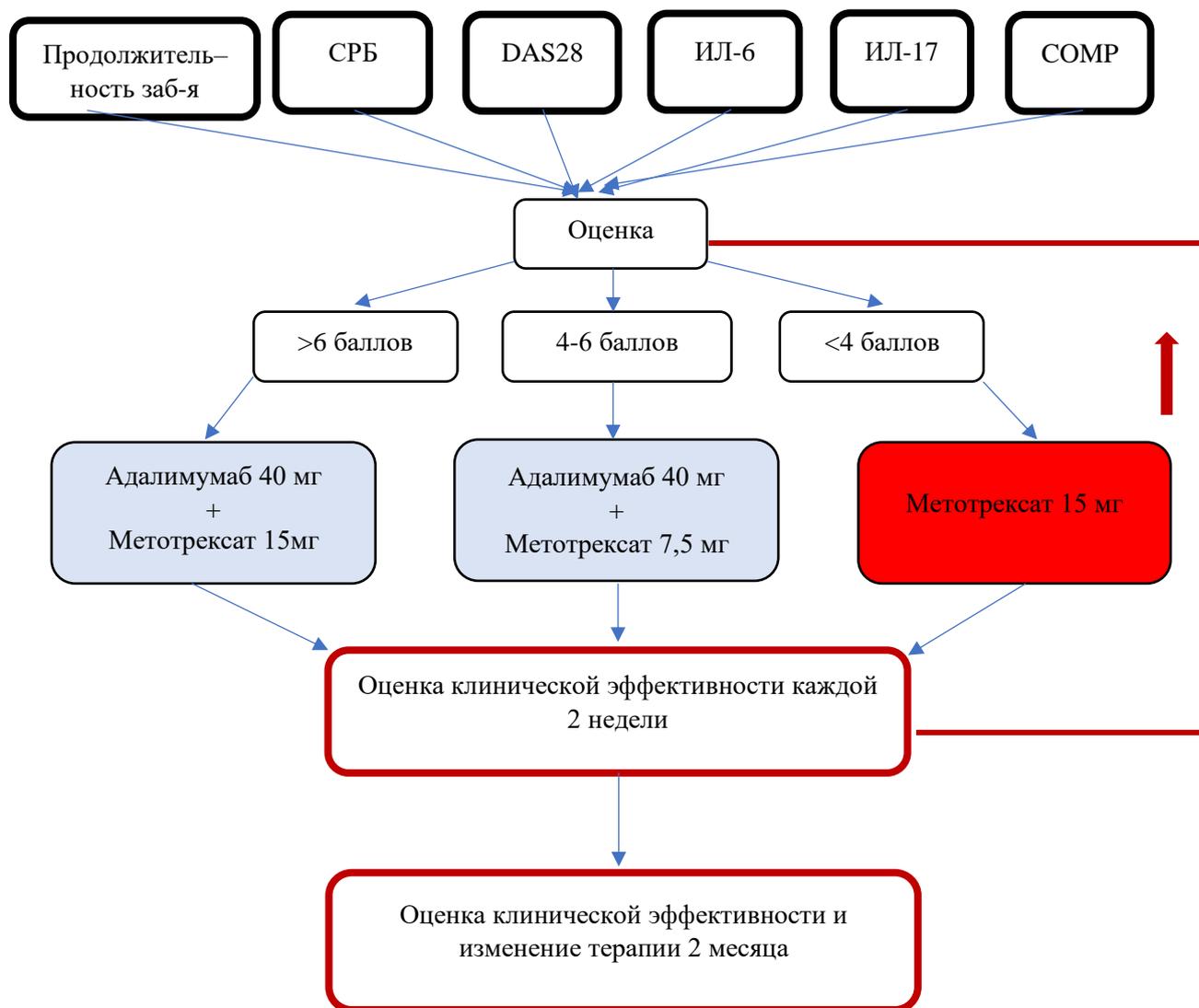
1. Проведенное исследование показало значительную клиническую эффективность комбинированного применения адалимумаба и метотрексата, при этом более высокая доза метотрексата (15 мг) в комбинации с адалимумабом оказывает существенное улучшение клинических параметров (припухлость и болезненность суставов, утренняя скованность и др.), «острофазовых» показателей крови (СОЭ и СРБ).

2. Установлена значимая положительная корреляционная зависимость между уровнем олигомерного матричного белка хряща - СОМР и активностью заболевания, уровнями ИЛ-6 и ИЛ17 и радиологическими признаками деструкции. Эти результаты подчеркивают участие иммуноцитокінов и олигомерного матричного белка хряща в патогенезе РА, делая их значимыми показателями для оценки степени деструктивных изменений в суставах.

3. Оценка уровней иммуноцитокінов - ИЛ-6, ИЛ-17, а также функционально значимого нефибриллярного хрящевого белка - СОМР у пациентов с ревматоидным артритом показала значимые изменения при комбинированной терапии, что указывает на их роль в прогнозировании эффективности лечения.

4. Разработанная модель рациональной комбинации болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов представляет собой ценный инструмент для клинической практики, позволяя врачам принимать более обоснованные решения на основе индивидуальных характеристик пациентов.

Алгоритм подбора наиболее эффективной комбинированной терапии при ревматоидном артрите



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абишева С. Т. et al. Изучение качества жизни у пациентов с ревматоидным артритом // Медицина (Алматы). 2018. № 3. С. 57–57.
2. Беляева Е. А. Ревматоидный артрит, клинические проявления, лабораторная и инструментальная диагностика // Клиническая медицина и фармакология. 2017. № 1 (3). С. 2–11.
3. Беляева И. Б. et al. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения // Медфорум. 2018. С. 1-138.
4. Волкова М. В. et al. Ревматоидный артрит: социально-экономическая значимость и современные подходы к иммунопатогенетическому лечению // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2020. № 6 (19). С. 20–30.
5. Герасимова Д.А., Пашанова О.В. Социально-экономическая значимость ревматоидного артрита в России // Сборник материалов IV всероссийской научно-практической конференции с международным участием "инновации в здоровье нации". 2016. С. 99–102.
6. Головач И. Ю., Авраменко О. Н., Куринная Л. И. Оценка качества жизни, тревожности и депрессии у пациентов с ревматоидным артритом // Український ревматологічний журнал. 2014. № 1. С. 23–28.
7. Гуйда П. П., Молотягина С. П. Клиническая эпидемиология и этиопатогенетические аспекты ревматоидного артрита // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной основателю западной эпидемиологии Джону Сноу (Харьковский национальный медицинский университет). 2018. С.15.
8. Гуляев С. В., Стрижаков Л. А., Моисеев С. В. Ревматоидный фактор: история изучения и эволюция представлений // Терапевтический архив. 2023. № 5 (95). С. 444–446.
9. Давыдов О. С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. // Российский журнал боли. 2015. № 3–4. С. 11–18.
10. Дворовкин А. Э. et al. Распространенность и социальная значимость ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом // Medline. ru. Российский биомедицинский журнал. 2017. № 1 (18). С. 136–141.
11. Девальд И. В. et al. Влияние добавок фолиевой кислоты на эффективность и переносимость разных форм метотрексата у больных ревматоидным артритом // Непрерывное медицинское образование и наука. 2023. № 4 (17). С. 39–51.

12. Дедов И. И. Персонализированная медицина // Вестник Российской академии медицинских наук. 2019. № 1 (74). С. 61–70.
13. Дмитриев Ю. В., Галагудза М. М. Некроптоз и опыт его таргетной модуляции в контексте персонализированной медицины // Российский журнал персонализированной медицины. 2022. № 2 (2). С. 33–45.
14. Жданова Е. В. et al. Клеточный состав и цитокиновый профиль синовиальной жидкости при ревматоидном артрите // Медицинская иммунология. 2022. № 5 (24). С. 1017–1026.
15. Зинчук И. Ю., Амирджанова В. Н. Социальное бремя ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2014. № 3 (52). С. 331–335.
16. Зиядуллаев Ш. Х. et al. Иммунологические маркеры системного воспаления при ревматоидном артрите // Вестник экстренной медицины. 2020. № 5 (13). С. 102–111.
17. Зиядуллаев Ш. Х. et al. Иммунные изменения в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите // Иммунология. 2023. № 5 (44). С. 653–662.
18. Иноятуллаев М. Внесуставные проявления ревматоидного артрита // Евразийский журнал медицинских и естественных наук. 2022. № 13 (2). С. 314–321.
19. Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом // Медицинский совет. 2017. № 17. С. 92–100.
20. Каратеев Д. Е., Орлова Е. В. Лефлуноמיד в лечении ревматоидного артрита: что нового? // Трудный пациент. 2016. № 10–11 (14). С. 30–39.
21. Лазарчик И. В. et al. Характеристика содержания неоптерина в сыворотке крови и синовиальной жидкости при ювенильном ревматоидном артрите // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2016. № 5. С. 174–176.
22. Лиля А. М., Древаль Р. О., Шипицын В. В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации // Современная ревматология. 2018. № 3 (12). С. 112–119.
23. Мазуров В. И., Авлохова С. Р. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получавших ритуксимаб // Клиническая медицина. 2014. № 12 (92). С. 42–48.
24. Моисеев С. В. et al. Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. 2020. № 1 (29). С. 53–60.

25. Муравьев Ю. В. Удивительные истории термина ревматоидный артрит и оценок его лечения // Школа науки. 2021. № 6. С. 40–45.
26. Мысливец М. Г., Кизелевич А. И. Клинико-эпидемиологическая характеристика ревматоидного артрита на современном этапе // Актуальные проблемы педиатрии. 2015. С. 180–182.
27. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита // Терапия. 2017. № 4. С. 15–22.
28. Насонов Е. Л., Авдеева А. С., Дибров Д. А. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания // Научно-практическая ревматология. 2023. № 3 (61). С. 276–291.
29. Насонов Е. Л., Олюнин Ю. А., Лиля А. М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии // Научно-практическая ревматология. 2018. № 3 (56). С. 263–271.
30. Рахимова М. Р. Ревматоид артрит: этиологияси, патогенези белгилари, диагностикаси ва даволлаш. ташхислаш меъзонларнинг ревматоид артрит билан касалланган беморларда касаллик ремиссиясига эришишдаги ахамияти // Journal of new century innovations. 2023. № 2 (42). С. 104–113.
31. Усмонова Д. С. Қари кишиларда ревматоид артрит касаллигининг кечиш хусусиятлари // Psixologiya va sotsiologiya ilmiy jurnali. 2023. № 1 (1). С. 32–33.
32. Фоломеева О. М. et al. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) // Научно-практическая ревматология. 2010. № 1. С. 50–60.
33. Шодикулова Г. З., Вохидов Ж. Ж. Оптимизация методов диагностики и лечения ревматоидного артрита // The theory of recent scientific research in the field of pedagogy. 2023. № 6 (1). С. 56–67.
34. Шодикулова Г. З., Вохидов Ж. Ж. Современные взгляды на диагностику и лечение ревматоидного артрита (Обзор литературы) // The theory of recent scientific research in the field of pedagogy. 2023. № 6 (1). С. 101–112.
35. Abbasi M. et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new // Journal of Cellular Physiology. 2019. № 7 (234). С. 10018–10031.
36. Aletaha D., Smolen J. S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review // Jama. 2018. № 13 (320). С. 1360–1372.
37. Alfaró-Lara R. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // Reumatologia clinica. 2019. № 3 (15). С. 133–139.

38. Altobelli E. et al. Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: a systematic review // *Current rheumatology reviews*. 2017. № 3 (13). C. 170–179.
39. Anaya J.-M. et al. Personalized medicine. Closing the gap between knowledge and clinical practice // *Autoimmunity Reviews*. 2016. № 8 (15). C. 833–842.
40. Bai L. L. et al. Identification of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitor in rheumatoid arthritis using network pharmacology and molecular docking // *Frontiers in Pharmacology*. 2021. (12). C. 690118.
41. Brzustewicz E., Bryl E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis—Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy // *Cytokine*. 2015. № 2 (76). C. 527–536.
42. Bugatti S. et al. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers // *BioMed research international*. 2014. (2014).
43. Burmester G. R. et al. Treatment efficacy and methotrexate-related toxicity in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate in combination with adalimumab // *RMD open*. 2017. № 2 (3). C. e000465.
44. Burmester G. R., Pope J. E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis // *The Lancet*. 2017. № 10086 (389). C. 2338–2348.
45. Cano-García L. et al. Ability to participate in social activities of rheumatoid arthritis patients compared with other rheumatic diseases: a cross-sectional observational study // *Diagnostics*. 2021. № 12 (11). C. 2258.
46. Catrina A. I. et al. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis // *Immunological Reviews*. 2016. № 1 (269). C. 162–174.
47. Chang K. et al. Smoking and Rheumatoid Arthritis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. № 12 (15). C. 22279–22295.
48. Conforti A. et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis // *Autoimmunity Reviews*. 2021. № 2 (20). C. 102735.
49. Conigliaro P. et al. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis // *Autoimmunity Reviews*. 2019. № 7 (18). C. 706–713.
50. Cuppen B. V. et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability // *Rheumatology*. 2016. № 5 (55). C. 826–839.
51. Cutolo M., Kitas G. D., Riel P. L. van. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint // *Elsevier*. 2014. C. 479–488.
52. Daien C. I., Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine // *Mediators of inflammation*. 2014. №1, p.386148.

53. Deane K. D. et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis // *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017. № 1 (31). C. 3–18.
54. Deane K. D., Holers V. M. The natural history of rheumatoid arthritis // *Clinical therapeutics*. 2019. № 7 (41). C. 1256–1269.
55. Deane K. D., Holers V. M. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift // *Arthritis & Rheumatology*. 2021. № 2 (73). C. 181–193.
56. Dennis G. et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics // *Arthritis Research & Therapy*. 2014. № 2 (16). C. R90.
57. DeQuattro K., Imboden J. B. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis // *Rheum Dis Clin North Am*. 2017. № 4 (43). C. 561–571.
58. Di Giuseppe D. et al. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis // *Arthritis Research & Therapy*. 2014. № 2 (16). C. R61.
59. Esposito A. J. et al. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis // *Clinics in chest medicine*. 2019. № 3 (40). C. 545–560.
60. Farrugia M., Baron B. The role of TNF- α in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells // *Journal of Clinical and Translational Research*. 2016. № 3 (2). C. 84–90.
61. Fazal S. A. et al. A clinical update and global economic burden of rheumatoid arthritis // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2018. № 2 (18). C. 98–109.
62. Figus F. A. et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities // *Autoimmunity reviews*. 2021. № 4 (20). C. 102776.
63. Finckh A. et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. 2022. № 10 (18). C. 591–602.
64. Firestein G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis // *Nature*. 2003. № 6937 (423). C. 356–361.
65. Fuertes J. N. et al. The Physician–Patient Working Alliance and Patient Psychological Attachment, Adherence, Outcome Expectations, and Satisfaction in a Sample of Rheumatology Patients // *Behavioral Medicine*. 2015. № 2 (41). C. 60–68.
66. Fuggle N. R. et al. Hand to mouth: a systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis // *Frontiers in immunology*. 2016. (7). C. 80.
67. Goetz L. H., Schork N. J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress // *Fertility and sterility*. 2018. № 6 (109). C. 952–963.

68. Gong G., Mao J. Health-related quality of life among Chinese patients with rheumatoid arthritis: the predictive roles of fatigue, functional disability, self-efficacy, and social support // *Nursing research*. 2016. № 1 (65). C. 55–67.
69. Guo Q. et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies // *Bone Research*. 2018. (6). C. 15.
70. Hitchon C. A. et al. Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort // *Rheumatology*. 2016. № 10 (55). C. 1751–1762.
71. Hitchon C. A. et al. Validity and Reliability of Screening Measures for Depression and Anxiety Disorders in Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Care & Research*. 2020. № 8 (72). C. 1130–1139.
72. Hsieh P.-H. et al. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era // *Annals of the rheumatic diseases*. 2020. № 6 (79). C. 771–777.
73. Ilar A. et al. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case–Control Study // *Arthritis Care & Research*. 2018. № 4 (70). C. 499–509.
74. Ishikawa Y., Terao C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review // *Cells*. 2020. № 2 (9). C. 475.
75. Jansen D. T. et al. Abatacept decreases disease activity in the absence of CD4+ T cells in a collagen-induced arthritis model // *Arthritis Research & Therapy*. 2015. (17). C. 1–11.
76. Kavanaugh A. et al. Testing treat-to-target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumour necrosis factor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. 2018. № 2 (77). C. 289–292.
77. Koenders M. I., Berg W. B. van den Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis // *Trends in pharmacological sciences*. 2015. № 4 (36). C. 189–195.
78. Koike T. Treatment of rheumatoid arthritis by molecular-targeted agents: efficacy and limitations // *Journal of Orthopaedic Science*. 2015. (20). C. 951–957.
79. Kour G. et al. Phytochemicals targeting JAK/STAT pathway in the treatment of rheumatoid arthritis: Is there a future? // *Biochemical Pharmacology*. 2022. (197). C. 114929.
80. Leech M. T., Bartold P. M. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis // *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2015. № 2 (29). C. 189–201.

81. Lefevre S. et al. Role of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis // *Current pharmaceutical design*. 2015. № 2 (21). C. 130–141.
82. Lin Y.-J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis // *Cells*. 2020. № 4 (9). C. 880.
83. Lopez-Olivo M. A. et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. № 6.
84. MacMullan P. A. et al. Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis // *Clinical rheumatology*. 2016. (35). C. 447–455.
85. Malaviya A. N. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story // *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016. № 9 (19). C. 844–851.
86. Manzari M. T. et al. Targeted drug delivery strategies for precision medicines // *Nature Reviews Materials*. 2021. № 4 (6). C. 351–370.
87. Matcham F. et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis Elsevier, 2014. C. 123–130.
88. Mateen S. et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Clinica chimica acta*. 2016. (455). C. 161–171.
89. Murphy D., Hutchinson D. Is male rheumatoid arthritis an occupational disease? A review // *The open rheumatology journal*. 2017. (11). C. 88.
90. Nagelkerke S. Q. et al. Genetic variation in low-to-medium-affinity Fcγ receptors: functional consequences, disease associations, and opportunities for personalized medicine // *Frontiers in immunology*. 2019. (10). C. 2237.
91. Narazaki M., Tanaka T., Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017. № 6 (13). C. 535–551.
92. Neovius M. et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab // *Annals of the rheumatic diseases*. 2015. № 2 (74). C. 354–360.
93. Nerurkar L. et al. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective // *The Lancet Psychiatry*. 2019. № 2 (6). C. 164–173.
94. Nikiphorou E. et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature // *Arthritis Research & Therapy*. 2016. № 1 (18). C. 251.

95. Ogrič M. et al. Detection of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with rheumatoid arthritis: a comprehensive overview of methodology pitfalls and benefits // *Immunologic research*. 2017. (65). C. 172–185.
96. Otón T., Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019. № 5 (33). C. 101477.
97. Pappas D. A. et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study // *Clinical Rheumatology*. 2018. № 9 (37). C. 2331–2340.
98. Peterfy C. et al. MRI results following discontinuation of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis treated with subcutaneous tocilizumab. Results from a randomized controlled trial // *Arthritis Rheumatol*. 2017. № Suppl 10 (69). C. 4218.
99. Pinel L. et al. Anxiety, reinforcement sensitivity and social context in accepting the experience of pain among rheumatoid arthritis patients // *Frontiers in Psychiatry*. 2020. (11). C. 554990.
100. Radu A.-F., Bungau S. G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview // *Cells*. 2021. № 11 (10). C. 2857.
101. Ramanan A. V. et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis // *New England Journal of Medicine*. 2017. № 17 (376). C. 1637–1646.
102. Ramiro S. et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. 2017. № 6 (76). C. 1101–1136.
103. Rempenault C. et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // *Annals of the rheumatic diseases*. 2018. № 1 (77). C. 98–103.
104. Rempenault C. et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review // *Arthritis Care & Research*. 2020. № 1 (72). C. 36–40.
105. Ren L.-M. et al. Efficacy and safety of weekly leflunomide for the treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized, multi-center study // *International journal of rheumatic diseases*. 2016. № 7 (19). C. 651–657.
106. Rivellese F. et al. Novel therapeutic approaches in rheumatoid arthritis: Role of janus kinases inhibitors // *Current Medicinal Chemistry*. 2019. № 16 (26). C. 2823–2843.
107. Roeleveld D. M., Koenders M. I. The role of the Th17 cytokines IL-17 and IL-22 in Rheumatoid Arthritis pathogenesis and developments in cytokine immunotherapy // *Cytokine*. 2015. № 1 (74). C. 101–107.

108. Safiri S. et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. № 11 (78). C. 1463–1471.
109. Sariyildiz M. A. et al. Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life // *Journal of clinical medicine research*. 2014. № 1 (6). C. 44.
110. Scherer H. U., Häupl T., Burmester G. R. The etiology of rheumatoid arthritis // *Journal of autoimmunity*. 2020. (110). C. 102400.
111. Singh J. A. et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet*. 2015. № 9990 (386). C. 258–265.
112. Singh S., Singh S. JAK-STAT inhibitors: Immersing therapeutic approach for management of rheumatoid arthritis // *International Immunopharmacology*. 2020. (86). C. 106731.
113. Smolen J. S. et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial // *The Lancet*. 2014. № 9914 (383). C. 321–332.
114. Smolen J. S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges // *Nature Reviews Rheumatology*. 2015. № 5 (11). C. 276–289.
115. Solomon D. H. et al. Review: Treat to Target in Rheumatoid Arthritis: Fact, Fiction, or Hypothesis? // *Arthritis & Rheumatology*. 2014. № 4 (66). C. 775–782.
116. Strand V. et al. Economic Burden of Patients with Inadequate Response to Targeted Immunomodulators for Rheumatoid Arthritis // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2018. № 4 (24). C. 344–352.
117. Szeremeta A. et al. Effects of Etanercept and Adalimumab on Serum Levels of Cartilage Remodeling Markers in Women with Rheumatoid Arthritis // *Journal of Clinical Medicine*. 2023. № 16 (12). C. 5185.
118. Takeuchi T. et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study // *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. № 3 (73). C. 536–543.
119. Tang B. et al. Occupational inhalable agents constitute major risk factors for rheumatoid arthritis, particularly in the context of genetic predisposition and smoking // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. № 3 (82). C. 316–323.

120. Tang Q. et al. A Possible Link Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2017. № 1 (37).
121. Tański W., Wójciga J., Jankowska-Polańska B. Association between malnutrition and quality of life in elderly patients with rheumatoid arthritis // *Nutrients*. 2021. № 4 (13). C. 1259.
122. Taylor P. C. et al. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective // *Rheumatology International*. 2016. № 5 (36). C. 685–695.
123. Ternant D. et al. Pharmacokinetics and concentration–effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015. № 2 (79). C. 286–297.
124. Tkacz J. et al. Treatment Patterns and Costs in Biologic DMARD-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis Initiating Etanercept or Adalimumab with or Without Methotrexate // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2020. № 3 (26). C. 285–294.
125. Trivedi J. Clinical Presentation and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis // *Ann Clin Med Case Rep*. 2024. №13(18). C. 1-7.
126. Voshaar M. J. H. et al. Patient-centred care in established rheumatoid arthritis // *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2015. № 4–5 (29). C. 643–663.
127. Wasserman A. Rheumatoid arthritis: common questions about diagnosis and management // *American family physician*. 2018. № 7 (97). C. 455–462.
128. Weinblatt M. E. Methotrexate: who would have predicted its importance in rheumatoid arthritis? // *Arthritis Research & Therapy*. 2018. № 1 (20). C. 103, s13075-018-1599–7.
129. Weyand C. M., Goronzy J. J. The immunology of rheumatoid arthritis // *Nature immunology*. 2021. № 1 (22). C. 10–18.
130. Woude D. van der, Helm-van A. H. van der Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis // *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018. № 2 (32). C. 174–187.
131. Wu F. et al. B Cells in Rheumatoid Arthritis : Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects // *Frontiers in Immunology*. 2021. (12). C. 750753.
132. Xia L., Shen H., Lu J. Elevated serum and synovial fluid levels of interleukin-37 in patients with rheumatoid arthritis: attenuated the production of inflammatory cytokines // *Cytokine*. 2015. № 2 (76). C. 553–557.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:	4
ВВЕДЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Современные представления о ревматоидном артрите	9
1.2 Современная эпидемиология значимость и социальное бремя ревматоидного артрита	13
1.3 Современные основы патогенеза ревматоидного артрита	18
1.4 Современные основы терапии ревматоидного артрита	20
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Материалы исследования	30
2.2 Объективные методы исследования	32
2.3 Лабораторные методы исследования	33
2.4 Инструментальные методы исследования	34
2.5 Иммунологические методы исследования	35
2.6 Оценка активности заболевания с использованием международных шкал и индексов	37
2.7 Статистические методы исследования	39
ГЛАВА III. ИСХОДНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ....	42
3.1 Исходные демографические и клинические характеристики исследуемой популяции.....	42
3.2 Исходные иммунологические характеристики больных ревматоидным артритом	48
3.3 Связь между клиническими и иммунологическими показателями	49
ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ БМАРП ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ	54
4.1. Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом	54
4.2 Анализ предикторов клинически значимого ответа на комбинированную терапию.....	71
4.3. Клиническая значимость олигомерного матриксного белка хряща (СОМР)	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	92

