

УДК 616.72-002.772

СЕРОПОЗИТИВНЫЙ И СЕРОНЕГАТИВНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Д.В. ГОРЯЧЕВА¹, Б.Г. ИСАЕВА¹, А.Б. КУЛЕМБАЕВА², Г.С. ЕСИРКЕПОВА²,
А.С. ТАРАБАЕВА¹, Э.Ж. БИТАНОВА¹

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,

²Городской ревматологический центр, г. Алматы, Республика Казахстан



Горячева Д.В.

В представленной работе исследуются подходы к персонализации применения генно-инженерных биологических препаратов в комплексной терапии ревматоидного артрита (РА). На сегодняшний день ревмофактор (РФ) рассматривается как один из основных патогенетически значимых маркеров РА, имеющий значение в механизме развития повреждения синовиальной оболочки суставов и, как следствие, в прогрессировании заболевания.

Цель исследования. Изучение особенностей клинико-иммунологических параметров, а также эффективности лечения ГИБП ревматоидного артрита в зависимости от наличия ревмофактора.

Материал и методы. Изучены данные 103 пациентов с верифицированным диагнозом: ревматоидный артрит в возрасте от 20 до 67 лет, наряду с базисной терапией получавших различные схемы ГИБП в период с 2014 по 2017 гг.

Результаты и обсуждение. Проанализирована зависимость степени активности заболевания по DAS28 от наличия/отсутствия ревмофактора. Показана значительная связь более тяжелого течения заболевания и серопозитивности. При анализе эффективности лечения было выявлено, что состояние больных ухудшалось по показателям DAS28 достоверно чаще у лиц с серопозитивным РА. Вместе с тем, улучшение показателей DAS28 между группами имело сравнительно одинаковую частоту.

Выводы. Пациенты с серопозитивным РА имеют достоверно высокие показатели DAS28. Лечение анти-ФНО- α препаратами более эффективно у лиц с серонегативным РА. В то же время полученные данные о положительном эффекте данных препаратов у лиц с серопозитивным вариантом РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ревмофактор, генно-инженерные биологические препараты, DAS28.

Для цитирования: Горячева Д.В., Исаева Б.Г., Кулембаева А.Б., Есиркепова Г.С., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж. Серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит: особенности патогенеза, клиники и лечения генно-инженерными биологическими препаратами // Медицина (Алматы). – 2018. – №3 (189). – С. 122-126

Т Ы Ж Ы Р Ы М

СЕРОПОЗИТИВТІ ЖӘНЕ СЕРОНЕГАТИВТІ РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА ЖӘНЕ ГЕНДІК-ИНЖЕНЕРЛІК БИОЛОГИЯЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРМЕН ЕМДЕУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Д.В. ГОРЯЧЕВА¹, Б.Г. ИСАЕВА¹, А.Б. КУЛЕМБАЕВА², Г.С. ЕСИРКЕПОВА²,
А.С. ТАРАБАЕВА¹, Э.Ж. БИТАНОВА¹

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

²Қалалық ревматология орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Ұсынылған зерттеуде ревматоидті артриттің (РА) кешенді терапия құрамында гендік-инженерлік биологиялық препараттарды (ГИБП) қолдануды дербестендірудің мүмкіншіліктері қарастырылады. Қазіргі кезде ревмофактор буындардың синовиалды қапшықтарының зақымдалуында, сонымен қатар аурудың ауырлай түсуінде маңызы бар РА патогенезіне байланысты негізгі маркері ретінде қарастырылады.

Зерттеудің мақсаты. РА-тің клиникалық-иммунологиялық көрсеткіштерінің ерекшеліктерін және ГИБП-мен емдеудің тиімділігін ревмофактордың болуына байланысты қарастыру.

Материал және әдістері. РА дәлелденген диагнозы бар 2014-2017 жылдарда негізгі терапиямен қатар ГИБП-ның әр түрлі схемаларын қабылдаған 20 - 67 жас аралығындағы 103 пациенттің мәліметтері қарастырылды.

Нәтижелері және талқылауы. Ревмофактордың бар/жоғына байланысты аурудың белсенділігі DAS28 бойынша сарапталды. Серопозитивтілік пен аурудың ауыр ағымының байланысы дәлелденді. Емдеудің тиімділігін DAS28 бойынша сараптау барысында серопозитивті РА бар науқастардың жағдайы жиірек ауырлайтыны анықталды. Сонымен қатар, DAS28 көрсеткішінің жақсаруы қарастырылған топтарда салыстырмалы түрде бірдей болды.

Қорытынды. Серопозитивті РА бар пациенттерде DAS28-дің көрсеткіштері дәлелді түрде жоғары болып келеді. Анти-ФНО- α препараттары серонегативті РА кезінде тиімдірек болып келеді. Сонымен қатар, серопозитивті РА кезінде де бұл ем әдісінің оң нәтижелері табылған.

Негізгі сөздер: ревматоидты артрит, ревмофактор, гендік-инженерлік биологиялық препараттар, DAS28.

Контакты: Горячева Дарья Вадимовна, магистрант кафедры Общей иммунологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Төле би, 94, индекс 050000.
E-mail: bridesakura@mail.ru

Contacts: Darya V. Goryacheva, master's student of the Department of General Immunology of Asfendiarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Tole bi, 94, index 050000.
E-mail: bridesakura@mail.ru

Поступила: 06.03.2018

SUMMARY

SEROPOSITIVE AND SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: FEATURE OF PATHOGENESIS, CLINICS AND TREATMENT BY GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL PREPARATIONS

DV GORYACHEVA, BG ISSAEVA, AB KULEMBAEVA, GS ESIRKEPOVA, AS TARABAEVA, EZh BITANOVA

Asfendiarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

In this paper, approaches to the personalization of the use of genetically engineered biological agents in the complex therapy of rheumatoid arthritis (RA) are explored. To date, rheumofactor (RF) is considered as one of the main pathogenetically significant markers of RA, which is important in the mechanism of development of damage to the synovial membrane of the joints and as a consequence in the progression of the disease.

Objective. To study the features of clinical and immunological parameters, as well as the effectiveness of the treatment of genetically engineered biological preparations of rheumatoid arthritis, depending on the presence of a rheumatoid.

Material and methods. Data from 103 patients with a verified diagnosis of rheumatoid arthritis aged from 20 to 67 years were studied, along with basic therapy, received various treatment regimens with genetically engineered biological preparations between 2014 and 2017.

Results and discussion. The dependence of the degree of disease activity on DAS28 on the presence/absence of a rheumatoid is analyzed. A significant relationship between the more severe course of the disease and seropositivity is shown. When analyzing the effectiveness of treatment, it was revealed that the condition of patients worsened in terms of DAS28 values significantly more often in persons with seropositive RA. At the same time, the improvement in DAS28 between the groups had a relatively equal frequency.

Conclusion. Patients with seropositive RA have a significantly high DAS28. Treatment with anti-TNF- α drugs is more effective in individuals with seronegative RA. At the same time, the obtained data on the positive effect of these drugs in individuals with a seropositive variant of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, rheumofactor, genetically engineered biological preparations, DAS28.

For reference: Goryacheva DV, Issaeva BG, Kulembaeva AB, Esirkepova GS, Tarabaeva AS, Bitanova EZh. Seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: feature of pathogenesis, clinics and treatment by genetically engineered biological preparations. *Meditina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):122-126 (In Russ.)

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, существенной особенностью которого является преимущественное прогрессирующее поражение периферических суставов, а также развитие в них эрозивно-деструктивных изменений, приводящих к ранней инвалидизации [1]. Вместе с тем заболевание может характеризоваться поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2].

До настоящего времени многие вопросы этиопатогенеза РА остаются невыясненными. До сих пор не выделена основная причина РА. Развитие данного заболевания связывают с генетической предрасположенностью к срыву иммунологической толерантности, активации перекрестной реактивности с тканями хозяина, инициируя аутоиммунный синовит с последующей гипертрофией [3]. Помимо этого, триггерную роль в развитии данного заболевания могут играть хронические инфекции, вызванные в том числе вирусами, такими как вирус Эпштейна-Барра (EBV), парвовирус В19, цитомегаловирус и вирус герпеса 6 [4, 5, 6].

Иммунные нарушения при РА имеют 2 основных компонента. Во-первых, образуются аутоантитела, которые являются основой формирования ЦИК, оседающих в синовиальной оболочке суставов и вызывающих повышение активности медиаторов воспаления, в свою очередь

нарушающих микроциркуляцию, активирующих хемотаксис лейкоцитов и процессы фагоцитоза лейкоцитами и макрофагами [7]. Во-вторых, активированные макрофаги продуцируют протеазы (в том числе коллагеназы), а также цитокины: TNF- α (ФНО- α), ИЛ-1 (IL-1), ИЛ-6 (IL-6), ИЛ-8 (IL-8), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и вызывают чрезмерную пролиферацию синовиоцитов, разрушение хряща, кости, сухожилий, что в итоге приводит к деформации сустава [4, 8].

Помимо этого данный процесс усугубляет усиленная пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов, которые вырабатывают ревматоидный фактор (РФ), представляющий собой аутоантитела, которые распознают домены СН2, СН3 Fc-фрагмента IgG и IgM и направлены против них [7, 9].

На сегодняшний день наряду с АЦЦП (антитела к цитруллированным пептидам) РФ остается одним из основных иммунологических маркеров РА. Как известно, выделяют два варианта РА в зависимости от наличия РФ: серонегативный, когда РФ отсутствует в биологической жидкости, и серопозитивный, когда его показатели превышают нижние границы нормы [10, 11, 12]. Наличие РФ указывает на ревматоидное заболевание, и его высокий уровень является плохим прогностическим фактором. В свою очередь, отрицательный РФ не исключает наличия заболевания. В то же

время РФ присутствует у 90% пациентов с РА, однако он не является специфическим для РА. При этом РФ может появляться в различных ситуациях, однако это не обязательно указывает на заболевание, и поэтому важно интерпретировать результаты РФ в контексте клинической ситуации.

70% пациентов с диагнозом РА являются РФ-положительными на начало заболевания и лишь 10-15% становятся таковыми в течение первых 2 лет. Однако присутствие РФ в биологической жидкости не является необходимым требованием для развития болезни.

Наряду с этим небольшой процент пациентов, которые первоначально являются РФ-отрицательными, становятся РФ-положительными по мере прогрессирования заболевания [13, 14].

Характер воспаления различается в зависимости от вида РА.

В случае развития серонегативного РА характер воспаления является преимущественно пролиферативным, в то время как при серопозитивном варианте воспаление носит в большей степени экссудативный характер, а позитивность РФ связывают с хроническим воспалением и инфекцией [9, 14].

Основным методом, который рекомендуется применять для оценки степени активности РА, является индекс - DAS28 (Disease Activity Score), включающий в себя следующие компоненты: число болезненных суставов из 28 возможных (ЧБС), число припухших суставов из 28 возможных (ЧПС), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ООСЗ). Высокой активности соответствуют значения $DAS28 > 5,1$, низкая активность отмечается при $DAS28 < 3,2$, и диапазон $DAS28$ от 3,2 до 5,1 соответствует умеренной степени активности [15].

Лечение РА подразумевает медикаментозную противовоспалительную терапию с использованием широкого спектра препаратов, а также иммуносупрессивную терапию. Однако в последнее десятилетие наряду с базисной терапией находят применение патогенетическая терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), направленными на специфические компоненты патогенеза РА [9, 15]. Выделяют 3 группы препаратов, используемых при лечении РА: моноклональные антитела к CD20 антигенам В-лимфоцитов, ингибиторы ФНО- α и ингибиторы интерлейкинов [16].

К группе моноклональных антител к CD20 антигенам В-лимфоцитов относят ритуксимаб (Мабтера), действие которого заключается в купировании В-лимфоцитов при помощи комбинации нескольких механизмов: комплементзависимой клеточной цитотоксичности, антигензависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза. Представителями ингибиторов ФНО- α являются инфликсимаб (Ремикейд), этанерцепт (Энбрел) и голимумаб (Симпони), механизм которых заключается в их присоединении к ФНО, предотвращая присоединение Fc-фрагмента к соответствующим рецепторам на поверхности клеток. В группу ингибиторов интерлейкинов входят анакинра, представляющий собой рекомбинантную форму ингибитора рецептора I для ИЛ-1, называемого рецепторным антагонистом ИЛ-1RA, который связывается с ИЛ-1RI, но не может запустить процесс активации, и тоцилизумаб (Актемра), являющийся моноклональным

антителом к рецептору ИЛ-6, который блокирует сигнальные пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации [9, 16, 17].

Ограничением для применения данной терапии является токсическое воздействие ГИБП на различные системы организма, особенно на сердечно-сосудистую, гепатобилиарную, вызывая при этом развитие тяжелых состояний [18]. Также имеются сообщения о неэффективности данных препаратов у 30% пациентов [19, 20]. Помимо этого имеется еще одно существенное ограничение для использования антицитокиновой терапии – высокая стоимость препаратов [20].

На сегодняшний день в Республике Казахстан для иммунотропного лечения РА применяются инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, этанерцепт и голимумаб [21].

Настоящая работа исследует возможности персонализации применения ГИБП в терапии РА. Согласно результатам эмпирических наблюдений практикующих врачей-ревматологов республики за более чем десятилетнее применение антицитокиновой терапии у лиц с серонегативным РА показывает более высокую эффективность, чем у пациентов с серопозитивным РА. В то время как в лечении серопозитивного РА сравнительно большую эффективность показывают антиCD20 препарат.

Цель исследования – изучение особенностей клинико-иммунологических параметров, а также эффективности лечения ГИБП ревматоидного артрита в зависимости от наличия ревмофактора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные регистра медицинской документации (Форма № 003/у, утвержденная приказом и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 ноября 2010 года № 907) 103 пациентов с верифицированным диагнозом: ревматоидный артрит в возрасте от 20 до 67 лет, находившихся на лечении в Городском ревматологическом центре г. Алматы, наряду с базисной терапией получавшие различные схемы ГИБП в период с 2014 по 2017 гг., 81,55% исследуемой группы составили женщины. Из числа исследуемых для дальнейшего анализа были сформированы группы «серопозитивных» ($n=61$) и «серонегативных» ($n=42$) пациентов. Критериями исключения служили наличие любого симптома, указывающего на злокачественное заболевание, злоупотребление наркотиками и алкоголем, беременные или кормящие женщины.

Статистическая обработка данных:

1. Расчет связей показателей DAS28 и серопозитивности/серонегативности осуществлялся путем вычисления отношения шансов (OR – odds ratio) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval – 95% CI).

2. Для сравнения эффективности лечения анти-ФНО- α препаратами в исследуемых группах применялся критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25; 75). Различия между выборками считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка шансов (OR) зависимости степени активности заболевания по DAS28 от наличия/отсутствия ревмофактора показала значительную связь более тяжелого течения

заболевания (DAS28>5.2) и серопозитивности (OR=1,54, 95%, p<0,05). Тогда как у лиц с серонегативным РА такую закономерность не удалось обнаружить [Рис. 1]. Эти данные подтверждают патогенетическое значение антителоопосредованного повреждения синовиальной оболочки суставов, характеризующее серопозитивный РА.

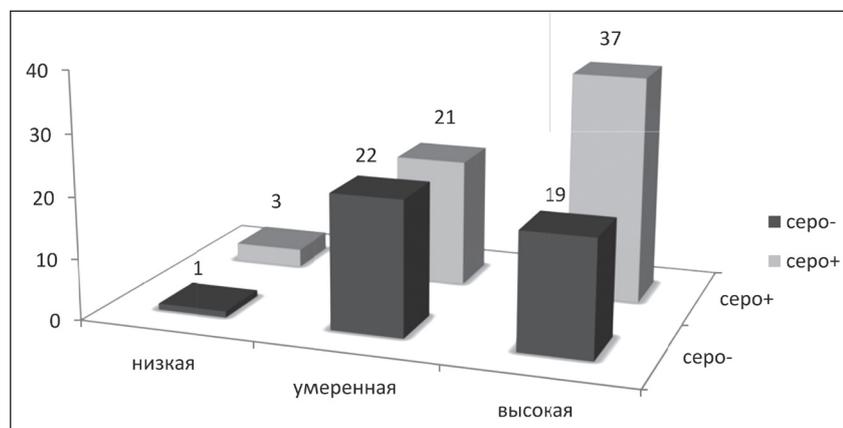


Рисунок 1 – Распределение степени активности РА по DAS28 в зависимости от наличия ревмофактора

Согласно Регистру в указанный период 66 пациентов получали анти-ФНО-α препараты. При анализе эффективности лечения было выявлено, что состояние больных ухудшалось по показателям DAS28 достоверно чаще у лиц с серопозитивным РА (p<0,05). Вместе с тем улучшение показателей DAS28 между группами имело сравнительно одинаковую частоту. Данный факт отчасти подтверждает приведенную выше эмпирическую гипотезу о большей эффективности антицитокиновых ГИБП у лиц с серонегативным РА. Однако, у большей части получивших анти-ФНО-α терапию

Таблица 1 – Изменения показателей DAS28 до и после применения анти-ФНО-α препаратов у больных РА

DAS28	Серо+ (n=39)	Серо- (n=27)
Без изменений	66,7% (26)	70% (19)
Снижение	20,5% (8)	22% (6)
Увеличение	12,8 (5)	8% (2)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Мазуров В. И. Болезни суставов: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 408 с.
 2 Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stranford, Patricia Jones. Kuby Immunology. – 7th ed. – New York: W. H. Freeman and Company, 2013. – P. 832
 3 Adewale Adebajo. ABC of rheumatology. – 4th ed. New York: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2010. – P. 189
 4 Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден. Основы клинической иммунологии/Перевод с англ. – 5-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
 5 W Ollier. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? // Ann Rheum Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 497-499

больных РА показатель DAS28 не изменился до и после лечения. Учитывая прогрессирующий характер течения РА, эти данные можно интерпретировать как указывающие на положительный эффект данных препаратов в обеих исследуемых группах (табл. 1).

Дальнейший анализ лиц с серопозитивным РА выявил наличие 4 пациентов (7,3%), у которых в результате антицитокинового лечения наблюдалось изменение РФ-профиля. Это также может указывать на имеющийся положительный эффект антицитокиновой терапии при серопозитивном РА.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, полученные данные указывают на достоверно высокие показатели DAS28 у пациентов с серопозитивным РА в сравнении с аналогичными показателями у лиц с серонегативным РА.

2. Анализ результатов лечения анти-ФНО-α препаратами в исследуемых группах показал сравнительно высокую эффективность у лиц с серонегативным РА. Вместе с тем получены данные о положительном эффекте данных препаратов у лиц с серопозитивным вариантом РА, вплоть до изменения РФ-профиля пациентов.

3. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения патогенетических факторов РА для развития персонализированного подхода к применению ГИБП у пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1 Mazurov VI. Bolezni sustavov: rukovodstvo dlya vrachey [Diseases of the joints: a guide for doctors]. St. Petersburg: SpetsLit; 2008. P. 408
 2 Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stranford, Patricia Jones. Kuby Immunology. – 7th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2013. P. 832
 3 Adewale Adebajo. ABC of rheumatology. 4 th ed. New York: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2010. P. 189
 4 Chepel E, Heini M, Misbah S, Snowden. Osnovy klinicheskoy immunologii/Perevod s angl. – 5-e izd. [Fundamentals of clinical immunology/Translation from English. – 5 th ed.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 416
 5 W Ollier. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr

- 6 Balandraud N., Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis // *Joint Bone Spine*. – 2017. – Vol. S1297-319X(17)30093-3
- 7 Шостак Н.А. Ревматология: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 448 с.
- 8 Erik Lubberts and Wim B. van den Berg. Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Collagen-Induced Arthritis // *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience – 2000-2013.
- 9 Шортанбаев А.А., Кожанова С.В. Общая иммунология: Учебник. – 3-е изд. – Алматы: Издательство «Эверо», 2014. – 668 с.
- 10 Karl Egerer, Eugen Feist, Gerd-Rüdiger Burmester. The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2009. – Vol. 106(10). – P. 159-163
- 11 Whiting P.F., Smidt N., Sterne J.A. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis // *Ann Intern Med*. – 2010. – Vol. 152. – P. 456
- 12 Curtis J.R., van der Helm-van Mil A.H., Knevel R. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64. – P. 1794
- 13 Mary T. Keogan, Eleanor M. Wallace, Paula O’Leary. Concise Clinical Immunology for Healthcare Professionals. – 1st ed. – Oxon: Routledge, 2006. – P. 452
- 14 Nona T. Colburn. Review of Rheumatology. – London: Springer-Verlag London Ltd, 2012. – P. 729
- 15 Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
- 16 Лысенко Н.В., Картвелишвили А.Ю. Использование биологических агентов в терапевтической практике // *Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. – 2012. – №1024. – С. 81-90
- 17 Исаева Б.Г. Вопросы клинической ревматологии: Учебное пособие в 2-х частях. (1-ая часть). – Алматы, 2009. – 235 с.
- 18 Белов Б.С., Насонов Е.Л. Генно–инженерные биологические препараты и инфекции у больных ревматоидным артритом: современное состояние проблемы // *Регулярные выпуски «РМЖ»*. – 2009. – №21 – С. 1418
- 19 Трофимов Е.А., Трофимова А.С. Случай рефрактерного течения и нежелательных явлений терапии ревматоидного артрита: описание клинического наблюдения // *Медицинский научно-практический журнал "Лечащий врач"*. – 2016. – №7
- 20 Чичасова Н. В. Возможные причины неэффективности генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите и пути ее предотвращения // *Современная ревматология*. – 2012. – №2. – С. 31–41
- 21 Клинический протокол диагностики и лечения ревматоидного артрита (Протокол №12 от 29.09.2016 г.). – 32 с.
- virus: a case of living with the enemy? *Ann Rheum Dis*. 2000;59:497-9
- 6 Balandraud N., Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;S1297-319X(17)30093-3
- 7 Shostak NA. *Revmatologiya: uchebnoe posobie* [Rheumatology: a study guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. P. 448
- 8 Erik Lubberts and Wim B. van den Berg. Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Collagen-Induced Arthritis // *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience – 2000-2013.
- 9 Shortanbaev AA, Kozhanova SV. *Obshchaya immunologiya: Uchebnik. – 3-e izd.* [General Immunology: A Textbook. – 3rd ed.]. Almaty: publishing house "Evero"; 2014. P. 668
- 10 Karl Egerer, Eugen Feist, Gerd-Rüdiger Burmester. The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Deutsches Arzteblatt International*. 2009;106(10):159-63
- 11 Whiting PF, Smidt N, Sterne J.A. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2010;152:456
- 12 Curtis JR, van der Helm-van Mil AH, Knevel R. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1794
- 13 Mary T. Keogan, Eleanor M. Wallace, Paula O’Leary. Concise Clinical Immunology for Healthcare Professionals. – 1st ed. Oxon: Routledge; 2006. P. 452
- 14 Nona T. Colburn. Review of Rheumatology. London: Springer-Verlag London Ltd, 2012. P. 729
- 15 Nasonov EL. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 464
- 16 Lysenko NV, Kartvelishvili AY. Use of biological agents in therapeutic practice. *Vestnik KhNU imeni V. N. Karazina. Seriya «Meditsina» = Visnik KhNU named V.N. Karazin. The series "Medicine"*. 2012;1024:81-90 (In Russ.)
- 17 Issayeva BG. *Voprosy klinicheskoy revmatologii: Uchebnoe posobie v 2-kh chastyakh. (1-aya chast')* [Questions of clinical rheumatology: A manual in 2 parts. (The first part)]. Almaty; 2009. P. 235
- 18 Belov B, Nasonov EL. Genetically engineered biological preparations and infections in patients with rheumatoid arthritis: the current state of the problem *Regulyarnye vypuski «RMZh» = Regular releases of "RMJ"*. 2009;21:1418 (In Russ.)
- 19 Trofimov EA, Trofimova AS. The case of refractory course and undesirable phenomena of therapy of rheumatoid arthritis: a description of clinical observation. *Meditsinskiy nauchno-prakticheskiy zhurnal "Lechashchiy vrach" = Medical Scientific and Practical Journal "The attending physician"*. 2016;7 (In Russ.)
- 20 Chichasova NV. Possible causes of ineffectiveness of genetically engineered biological preparations in rheumatoid arthritis and ways to prevent it *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2012;2:31–41 (In Russ.)
- 21 *Klinicheskiy protokol diagnostiki i lecheniya revmatoidnogo artrita (Protokol №12 ot 29.09.2016g.)*. [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (Protocol No. 12 of 29.09.2016)]. P. 32