

# Достижения ревматологии в XXI в.

Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское ш., 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia  
Kashirskoe Shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

**Контакты:** Евгений Львович Насонов  
sorkat@iramn.ru

**Contacts:**  
Evgeny Nasonov  
socrat@iramn.ru

Поступила 01.04.14

Иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека. В их число входят аутоиммунные ревматические болезни, поражающие взрослых и детей: ревматоидный артрит, ювенильные артриты, спондилоартриты, псориатический артрит, а также системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани. В статье рассматриваются российский опыт диагностики и фармакотерапии ревматических болезней и основные направления научных исследований. Они включают разработку стратегии профилактики, внедрение инновационных методов ранней диагностики, лечения и прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм аутоиммунных ревматических болезней в рамках реализации концепции персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** аутоиммунитет; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133–140.

## ACHIEVEMENTS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

E.L. Nasonov

Immunoinflammatory (autoimmune) diseases are among the most severe chronic diseases in humans. These include autoimmune rheumatic diseases that affect children and adults: rheumatoid arthritis, juvenile arthritides, spondyloarthritides, psoriatic arthritis, as well as systemic lupus erythematosus and other systemic connective tissue diseases. The article examines the Russian experience of diagnosis and pharmacotherapy of rheumatic diseases and the main trends in research. They include the development of prevention strategy, the introduction of innovative methods for early diagnosis, treatment, and prognosis of outcomes of the most severe forms of autoimmune rheumatic diseases under the concept of personalized medicine.

**Keywords:** autoimmunity; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; methotrexate; biological drugs.

**Reference:** Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):133–140.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-133-140>

Иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека, их частота в популяции приближается к 10% [1]. Наиболее яркими представителями этого класса заболеваний являются аутоиммунные ревматические болезни, поражающие взрослых и детей, в первую очередь ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты (СпА), включая псориатический артрит (ПсА), а также системная красная волчанка (СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани. Актуальность проблемы аутоиммунных ревматических болезней для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Высокий риск преждевременной смерти связан не только с «тяжестью» самого аутоиммунного процесса, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний, кардиоваскулярных [2], онкологических [3], интерстициальных заболеваний легких [4] и др.

По современным представлениям, в основе патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов («дисбаланс») иммунорегуляторных механизмов, ограни-

чивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды. Особое внимание привлечено к провоспалительным цитокинам – фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкину 6 (ИЛ6), а также ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 и др., участвующим в развитии хронического воспаления, приводящего к деструкции суставов и других органов и систем. Фундаментальное значение в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний играют дефекты В-клеточной толерантности, которые приводят к синтезу аутоантител, поддерживающих воспаление и деструкцию тканей организма человека, и способствуют нарушению Т-клеточного иммунного ответа. Все это вместе взятое делает перечисленные выше провоспалительные цитокины и В- и Т-клетки перспективными терапевтическими мишенями для лечения аутоиммунных ревматических заболеваний [5].

Ревматология – одна из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, которая эффективно адаптирует достижения и вносит вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицины. Такие аутоиммунные ревматические заболевания, как РА и СКВ, – не только наиболее тяжелые хронические заболевания человека, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и под-

ходов к фармакотерапии других распространенных форм неинфекционных заболеваний. Именно для лечения этих заболеваний в начале XXI в. специально разработано более 10 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов – ФНО $\alpha$  [5], ИЛ6 [6], ИЛ1 [7], ИЛ17 [8], ИЛ12/23 [9], а также патологическую активацию Т-лимфоцитов [5] и В-лимфоцитов [10–12], многие из которых успешно применяются в клинической практике во всем мире, в том числе в России. Изучение клинических и иммунологических эффектов ГИБП позволяет получить принципиально новые данные о патогенезе ревматических и других иммуновоспалительных заболеваний человека.

Особое внимание в последние годы привлекает ИЛ6 – мультифункциональный цитокин, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. [6]. Один из наиболее характерных системных провоспалительных эффектов ИЛ6 – стимуляция острофазового воспалительного ответа, который связан с увеличением экспрессии гена *ИЛ6* в печени и проявляется в повышении концентрации белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок – СРБ, фибриноген, сывороточный амилоидный белок А – SAA). При этом именно с SAA связывают возникновение вторичного амилоидоза, частого осложнения РА. Под действием ИЛ6 увеличивается синтез в печени другого острофазового белка – гепсидина, при связывании которого с транспортной молекулой ферропортином происходит ингибирование высвобождения железа макрофагами и уменьшение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, что ведет к развитию анемии хронического заболевания у пациентов с РА [13]. ИЛ6 стимулирует выработку лептина – гормона, способствующего формированию анорексии, характерной для хронических воспалительных заболеваний. Важные проявления системного действия ИЛ6 – лихорадка и утренняя скованность, связанные с суточным ритмом секреции данного цитокина, максимум которой приходится на ранние утренние часы. Локальные эффекты ИЛ6 также весьма многообразны и определяются его влиянием на патогенетические механизмы синовита и деструктивного поражения суставов. Как известно, развитие артрита характеризуется неоваскуляризацией синовиальной ткани, сопровождающейся лейкоцитарной инфильтрацией и гиперплазией синовиоцитов, что, в конечном итоге, приводит к образованию паннуса. Среди цитокинов и факторов роста, участвующих в патогенезе РА, наибольшей ангиогенной активностью обладает васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР). ИЛ6 в присутствии растворимого рецептора ИЛ6 (рИЛ6Р) стимулирует выработку ВЭФР синовиальными фибробластами больных РА, активирует синтез эндотелиальными клетками, мононуклеарными клетками и синовиальными фибробластами таких хемокинов, как МХБ1 и ИЛ8, усиливает экспрессию молекул адгезии ICAM1 в эндотелии, что способствует миграции воспалительных клеток в полость сустава. ИЛ6 (в комбинации с ИЛ1) обладает способностью стимулировать выработку синовиальными клетками матриксных металлопротеиназ

(ММП) 1, 3, 13, играющих важную роль в деструкции хрящевой ткани при РА [14]. Под влиянием ИЛ6 происходит усиление остеокластогенеза и костной резорбции, имеющих центральное значение в прогрессировании эрозивного поражения суставов при РА. ИЛ6 способствует созреванию остеокластов из гематопоэтических стволовых клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда. Взаимодействие ИЛ6 и рИЛ6Р активирует синтез простагландина E2 (ПГЕ2), индуцирующего экспрессию RANKL (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand) в остеобластах, что сопровождается снижением продукции остеопротегерина (ОПГ) и стимуляцией процесса образования остеокластов. Важную роль ИЛ6 в патогенезе РА связывают с влиянием данного цитокина на адаптивный иммунный ответ. ИЛ6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор – РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦБ) и иммуноглобулины, оказывая прямое действие на плазмобласты и активируя продукцию ИЛ21 в CD4+ Th-лимфоцитах. Кроме того, ИЛ6 совместно с трансформирующим фактором роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), ИЛ1 $\beta$  и ИЛ23 вызывает дифференцировку наивных CD4+ Th-клеток в Th17-лимфоциты (вырабатывают ИЛ17, ИЛ12, ИЛ22) и подавляют экспансию Т-регуляторных клеток. Патологические нарушения этих клеточных популяций рассматриваются в качестве ключевых компонентов хронического воспаления и аутоиммунитета при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. В настоящее время ингибция ИЛ6, в первую очередь с использованием гуманизированных мАТ к рецепторам ИЛ6 – тоцилизумаба (ТЦЗ, Акторма; «Ф. Хоффман-ля Рош Лтд»), рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в лечении не только РА, но и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. К ним относятся системный вариант ювенильного идиопатического артрита, болезнь Стилла взрослых, васкулиты с преимущественным поражением крупных артерий (гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, болезнь Такаясу) и др. Успешные результаты применения ТЦЗ создали предпосылки для разработки широкого спектра мАТ, блокирующих активность как самого ИЛ6, так и его рецепторов, которые в перспективе могут сформировать новый класс ГИБП – ингибиторы ИЛ6 (табл. 1), что будет не менее важным достижением фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНО $\alpha$ .

Большое внимание привлекает относительно недавно открытая субпопуляция Т-клеток – так называемые Th17-клетки, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17А, ИЛ17Е, ИЛ21 и ИЛ22 [8]. По современным представлениям, Th17-клетки играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний человека, включая РА, псориаз, ПсА, воспалительные заболевания кишечника, СКВ, болезнь Шегрена и др. Установлено, что ИЛ17А синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки,  $\gamma\delta$ -Т-клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки. В коже пациентов с псориазом и синовиальной ткани пациентов с РА и SpA выявлено избыточное количество тучных клеток, нейтрофилов и  $\gamma\delta$ -Т-клеток, синтезирующих ИЛ17А. Мишенями для

Таблица 1 мАТ, ингибирующие ИЛ6 и ИЛ17

Название	Компания	Характеристика	Клинические испытания
ТЦЗ	Hoffman-La Roch	Гуманизированные мАТ	Регистрация
CNTO-136 (Sirukumab)	Centocor	Гуманизированные мАТ к ИЛ6	РА Кожная волчанка СКВ
REGN-88 (Sarilumab)	Sanofi-Aventis	Человеческие мАТ к ИЛ6Р	РА Спондилит
ALD518/BMS-945429 (Clazakizumab)	BMS	Человеческие мАТ к ИЛ6	РА Спондилит Кахексия
CD6038 (Olokizumab)	USB/R-Pharm	Гуманизированные мАТ к ИЛ6	РА
Secukinumab (AIN457)	Novartis	Полностью человеческие IgG1 мАТ к ИЛ17А	Фаза III при псориазе, ПсА, РА, АС Фаза II при хроническом неинфекционном увеите
Ixekizumab (LY2439821)	Eli Lilly	Гуманизированные, модифицированные IgG4 мАТ к ИЛ17А	Фаза II при псориазе Фаза II при РА Фаза I при ПсА
Brodalumumab (AMG 827)	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие IgG2 мАТ к ИЛ17Р	Фаза II при псориазе, РА, ПсА, астме
Ustekinumab (Stelara)	Centocor	Полностью человеческие IgG1 мАТ к р40-субъединице ИЛ12/23	Зарегистрирован для лечения псориаза Фаза III при болезни Крона, ПсА Фаза II при АС, саркоидозе, циррозе печени
CNTO 1959	Johnson&Johnson	Полностью человеческие мАТ против р19-субъединицы ИЛ23	Фаза II при псориазе
МК-3222 (SCH 900222)	Merck	Гуманизированные мАТ против р19 субъединицы ИЛ23	То же
AMG 139	Amgen/AstraZeneca	Полностью человеческие мАТ против ИЛ23	Фаза II при болезни Крона, псориазе
RG4943	Roche	Гуманизированные мАТ против ИЛ17А	Фаза I
NI-1401 (RG7624)	Genentech.Roche	Полностью человеческие мАТ против ИЛ17F и ИЛ17А	» »
SCH 900117	Merck	Гуманизированные мАТ против ИЛ17А	» »

*Примечание.* АС – анкилозирующий спондилит.

ИЛ17А, а также других цитокинов этого семейства (ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ССL20) являются клетки, экспрессирующее ИЛ17Р, включая кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, эпителиальные клетки. В образовании и активации Th17-клеток особую роль играют члены семейства ИЛ12-цитокинов – ИЛ12 и ИЛ23. Эти цитокины представляют собой гетеродимеры, имеющие общую субъединицу: β-цепь р40. ИЛ12 и ИЛ23 регулируют поляризацию иммунного ответа по Th1- и Th17-клеткам соответственно. При этом ИЛ23 «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез ИЛ17. Примечательно, что полиморфизм генов, кодирующих ИЛ12р40 и ИЛ23Р, ассоциируется с развитием псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и СпА. Наряду с этими цитокинами в формировании Th17 важную роль играют ТФР, ИЛ1 и ИЛ6. В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17А в иммунопатогенезе РА, СпА и других воспалительных заболеваний суставов. Наряду с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов ИЛ17А стимулирует синтез ММП1, 2, 9, 13, а также дифференцировку остеокластов за счет активации синтеза RANKL или экспрессии RANKL на предшественниках остеокластов. Другой механизм может быть связан с регуляцией TWEAK (TNF-like weal inducer of apoptosis – предшественник суперсемейства ФНОα, участвующих в развитии воспаления и деструкции суставов при РА). Установлено, что TWEAK действует синергично с ИЛ23 и ИЛ21

в индукции дифференцировки Th17-клеток и синтеза ИЛ17А. Впервые терапевтическая эффективность ингибиции Th17 клеток и синтеза ИЛ17А при аутоиммунных заболеваниях человека была косвенно продемонстрирована у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб, который представляют собой мАТ к ИЛ12/ИЛ23 [9]. Однако, поскольку эти антитела ингибируют не только Th17-, но и Th1-тип иммунного ответа, клиническое значение подавления активации именно Th17 оставалось не доказанным. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибицией эффектов ИЛ17 с использованием мАТ при иммуновоспалительных заболеваниях человека (см. табл. 1).

Наряду с РА и другими воспалительными заболеваниями суставов существенный прогресс достигнут в лечении одного из наиболее тяжелых аутоиммунных заболеваний человека – СКВ. Для лечения СКВ используется весь арсенал применяемых в ревматологии лекарственных средств, в первую очередь глюкокортикоиды (ГК) и цитотоксические препараты (циклофосфамид). Однако большинство из них не получили официального одобрения регулирующих органов и используются при СКВ по незарегистрированным (off-label) показаниям. Понимание необходимости совершенствования фармакотерапии СКВ и расшифровка фундаментальных механизмов иммунопатогенеза этого заболевания стимулировали проведение широкомасштабных клинических ис-

следований различных лекарственных средств, в первую очередь ГИБП, некоторые из которых широко используются в ревматологии в течение последних 10 лет. Наиболее практически значимый положительный клинический опыт (в том числе в России) накоплен в отношении анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (РТМ) [10]. Однако результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) этого препарата II/III фазы – EXPLORER и LUNAR – дали отрицательные результаты, что, по мнению большинства ревматологов, связано в первую очередь с несовершенством протоколов этих РПКИ. Не удивительно, что успешные результаты РПКИ нового ГИБП – белимумаба – была с энтузиазмом встречена медицинской общественностью. Белимумаб – первый ГИБП, который специально создан для лечения СКВ, что по праву рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет [12]. Разработка белимумаба неразрывно связана с прогрессом фундаментальных исследований в области иммунопатологии заболеваний человека и является ярким примером практической реализации концепции трансляционной медицины. Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению не только самих В-клеток, но и В-клеточных цитокиновых лигандов в качестве возможных «мишеней» для терапевтических воздействий. Особый интерес привлек В-лимфоцитарный стимулятор (В lymphocyte stimulator – BLyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (В cell-activating factor – BAFF) и лиганд суперсемейства ФНО $\alpha$ , который является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. Белимумаб (Belimumab, BENLISTA, Human Genome Sciences Inc. и GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные мАТ (IgG1 $\lambda$ ) – предотвращает взаимодействие рBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что, в свою очередь, приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Кроме того, блокада BLyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантителопродуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 10 лет и включает несколько РПКИ. В основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) вошли более 1500 пациентов, открытая фаза этих исследований продолжается в настоящее время (>8 лет). Следует особо подчеркнуть, что в исследовании BLISS-52 принимали

участие российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль) [15]. В то же время место белимумаба в реальной клинической практике требует дальнейшего изучения. Учитывая данные клинических исследований и механизм действия (подавления накопления патологических аутореактивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впечатление, что белимумаб – перспективный препарат для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной высокими дозами ГК, циклофосфамидом или РТМ, оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Четкая связь между эффективностью белимумаба и иммунными биомаркерами активности СКВ, а также этническими характеристиками пациентов (белимумаб менее эффективен у представителей негроидной расы) открывает новые перспективы в персонализации терапии этого заболевания, повышает значимость стандартизованного иммунологического обследования больных, должно стимулировать поиск новых биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии. Создание белимумаба ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применения ГИБП и созданием нового класса лекарственных препаратов – ингибиторов BLyS (табл. 2), которые могут иметь важный терапевтический потенциал не только при СКВ, но и при широком круге аутоиммунных заболеваний человека.

К крупным достижениям фармакологии XXI в. относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества (small molecules – малые молекулы), предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – тирозинкиназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов [16]. Особенно важную роль в регуляции активности цитокинов играют тирозинкиназы, в первую очередь Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). JAK-STAT путь передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. В настоящее время разработано несколько препаратов, ингибирующих JAK. Они объединены в класс лекарственных препаратов, получивших наименование Jakinibs, и находятся на разных стадиях клинических испытаний при РА. Среди них особый интерес представляет Тофациитиниб (Tofacitinib; CP-690,550, Яквинус, Пфайзер), первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения РА. Механизм действия то-

Таблица 2 Анти-BLyS-терапия при СКВ

Антагонисты BLyS (фирма-производитель)	Препарат (способ введения)	Специфичность	Начало исследований при СКВ	Статус
Belimumab (HGS/GlaxoSmithKline)	Человеческое мАТ (в/в)	Растворимый BLyS	2001	Одобен FDA и EMA
Atacicept (Merck KGaA/Bristol-Myers Squibb)	Рекомбинантный белок, Fc (п/к)	BLyS + APRIL	Ок. 2005	Фаза II/III
Bliisbimod (AMG 623; A-623) (Anthera Pharm/ Amgen)	Рекомбинантный белковый антагонист, Peptibody	Растворимый и мембранный BLyS	2004	Фаза II
Tabalumab (LY2127399) (Eli Lilly)	Человеческое мАТ (п/к)	То же	2011	Фаза III



фацитиниба (ТОФА) заключается в обратимой конкурентной ингибиции аденозинтрифосфат- (АТФ-) связывающих участков JAK1, JAK2 и JAK3 и в минимальной степени TYK2. Программа РПКИ ТОФА включает несколько РПКИ, объединенных акронимом ORAL. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности ТОФА как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии с метотрексатом у пациентов с активным РА, резистентным к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) и ингибиторам ФНО $\alpha$ . Во всех исследованиях отмечено быстрое развитие эффекта, который наблюдался уже через неделю от начала терапии. Однако для окончательного вывода о месте ТОФА в лечении РА необходимы дальнейшие исследования. Они в первую очередь должны быть направлены на оценку эффективности и безопасности в процессе длительного применения ТОФА в реальной клинической практике (в том числе в рамках национальных регистров), у пациентов с различными формами РА и коморбидными заболеваниями.

Прогноз при аутоиммунных ревматических заболеваниях во многом зависит от возможности ранней диагностики, которая позволяет проводить активную противовоспалительную терапию в дебюте болезней. Однако ранняя диагностика и прогнозирование эффективности терапии затруднены из-за отсутствия чувствительных и специфичных иммунологических и молекулярно-биологических маркеров на ранней стадии болезней. Для решения этой проблемы в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН проводятся фундаментальные и клинические исследования, направленные на разработку инновационных технологий ранней диагностики и прогнозирование исходов патологического процесса при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях в рамках проблемы персонализированной терапии этого заболевания [17, 18]. В результате проведенных исследований созданы предпосылки для разработки комплекса иммунологических и молекулярно-биологических методов ранней диагностики РА: определении аутоантител (АЦБ, антитела к цитруллинированному виментину – АЦВ, IgM и IgA РФ) иммуноферментным методом (ИФМ); определение белков острой фазы воспаления (СРБ и др.) высокочувствительным иммунонефелометрическим методом; олиготипирование генов (HLA-DRB1 и его аллелей, так называемый shared эпитоп – SE) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР); оценка экспрессии информационной РНК (иРНК) цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови и синовиальной жидкости человека методом ПЦР в режиме реального времени; определение концентрации этих и некоторых других цитокинов в биологических жидкостях с использованием ИФМ и мультиплексного анализа (xMAP) [19]. В результате проведенных исследований, включавших определение 36 биомаркеров, выделены наиболее «сильные» предикторы диагноза раннего РА, а именно: увеличение концентрации ИЛ6, СРБ, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), ИФН $\gamma$ -индуцибельного белка, АЦБ. Полученные данные позволили разработать многопараметрический (мультибиомаркерный) диагностический индекс (МИРРА) для ранней диагностики РА. Эти данные соответствуют основным направлениям научных исследований, касающихся совершенствования

лабораторной диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний. Недавно появились данные о разработке и успешной апробации мультибиомаркерного индекса активности (multi-biomarker disease activity score – MBDA) РА (Vectra DA, Crescendo Bioscience) [20]. На основании клинико-лабораторного изучения более 400 различных биомаркеров были выделены 12, которые в наибольшей степени отражают разнообразие патогенетических механизмов РА. К ним относятся провоспалительные цитокины/рецепторы (ИЛ6, ФНО $\alpha$  рецептор типа I), факторы роста (эпидермальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста A), ММП1, ММП3, цитоскелетный белок (YKL1), сосудистая молекула адгезии 1, острофазовые белки (СРБ и SAA), гормоны (лептин и резистин). Валидация MBDA проведена в процессе изучения различных когорт пациентов, включая InFoRM (Index For Rheumatoid Arthritis Measurement), BRASS (Bringham and Women's Rheumatoid Arthritis Sequential Study), исследования Лейденской клиники раннего артрита (BeST), исследования CAMERA и др. Установлена достоверная корреляция между значениями MBDA и традиционными индексами активности РА у пациентов как с РФ/АЦЦП-позитивным, так и с РФ/АЦЦП-негативным РА, а также прогрессированием деструкции суставов. Разработана другая мультиплексная платформа, включающая 10 биомаркеров (ИМПАСТ), позволяющая проводить раннюю диагностику РА. Однако данные, касающиеся возможности использования этих методов для прогнозирования эффективности терапии ГИБП, пока отсутствуют. Можно полагать, что более широкое внедрение биомаркеров в программу как РПКИ, так и наблюдательных исследований создаст реальные предпосылки для персонализации терапии пациентов с РА [17, 21]. В перспективе это позволит существенно улучшить прогноз, снизить стоимость лечения и затраты на разработку новых лекарственных препаратов.

Учитывая неблагоприятный прогноз у пациентов, которым показано лечение ГИБП, и высокую стоимость этих препаратов, для реального снижения инвалидности и смертности, с одной стороны, и достижения максимальной эффективности распределения материальных ресурсов – с другой, крайне актуальна разработка стратегии применения этих препаратов на основе анализа социальных, клинических и экономических факторов. Для оптимизации применения ГИБП в большинстве регионов России эффективно функционируют «Центры терапии генноинженерными биологическими препаратами», которые участвуют в Регистре АРБИТР (Регистр Биологической Терапии) пациентов, получающих лечение этими препаратами. Для стандартизации подходов к оценке эффективности и безопасности терапии ГИБП (РТМ) на международном уровне проводится активное сотрудничество с регистрами ряда стран Европы в рамках глобального международного проекта под эгидой Европейской антиревматической лиги (EULAR) Collaborating European REgistries for Rituximab in RA – CERERRA [22, 23]. Представляют несомненный интерес данные российских исследований, свидетельствующих о высокой эффективности МАТ к рецепторам ИЛ6 – тоцилизумаба (актема); исследование ЛОРНЕТ – Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной и высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на базисные противовоспалительные пре-

параты при добавлении к терапии Тоцилизумаба) [24], ингибитора ФНО $\alpha$  этанерцепта (энбрел; исследование ЭТАЛОН – Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения ЭТАнерцептом боЛьных с активным ревматоидным артритом с Неэффективностью БПВП) [25, 26], компонент международного исследования PRESERVE [27], а также пегилированных мАТ (цертолизумаб – цимзия) [28] и адалимумаба (хумира) [29] при РА. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что ГИБП являются эффективными препаратами для лечения РА, резистентного к терапии «стандартными» противовоспалительными препаратами, а при раннем назначении способны индуцировать развитие ремиссии более чем у половины пациентов с РА [30].

Современная концепция ведения пациентов с РА представлена в международной программе Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели», согласно которой стратегической целью лечения РА является достижение ремиссии [31–33]. Следует напомнить, что согласно рекомендациям EULAR именно метотрексат (MT) следует рассматривать как основной препарат «первой линии» лечения активного РА [34]. В рамках реализации программы в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН было инициировано исследование «РЕМАРКА» (Российское Исследование МетотрексАта и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите), предварительные результаты которого свидетельствуют о том, что раннее, контролируемое лечение подкожной формой метотрексата (Методжект) позволяет добиться ремиссии более чем у половины пациентов и снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП [35].

Наши результаты и анализ основных направлений развития ревматологии в мире свидетельствуют об огромной актуальности исследований по следующим основным направлениям:

- Расширение фундаментальных (геномика, протеомика, биоинформатика и др.) и клинических исследований по поиску и последующей валидации биомаркеров предрасположенности (предболезнь) и ранней диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний.
- Совершенствование подходов к фармакотерапии аутоиммунных ревматических заболеваний ГИБП и другими препаратами «таргетной» терапии; на основе современных молекулярно-биологических и иммуногенетических методов, развитие концепции персонализированной медицины ГИБП на модели РА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Терапевтический архив. 2001;73(8):43–6. [Nasonov EL. The modern directions of immunological researches at chronic inflammatory and autoimmune diseases of the person. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001;73(8):43–6. (In Russ.)]
2. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice = Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
3. Логвиненко ОА, Васильев ВИ, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и злокачественные новообразования. Научно-практическая ревматология 2012;50(2):94–9. [Logvinenko OA, Vasilyev VI, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and malignancies. *Rheumatology Science and Practice = Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):94–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1280>.
4. Бестаев ЛВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2012;50(6):63–9. [Bestaev LV, Karateyev DE, Nasonov EL. Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):63–9. (In Russ.)].

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.*

- DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1296>.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
  6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–27. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1254>.
  7. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 $\beta$ ) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии подагры. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):428–32. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 $\beta$  inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428–32. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1255>.
  8. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):545–52. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1547>.
  9. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170–80. [Korsakova YL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab is a new drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):170–80. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-646>.
  10. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119–52. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119–52.]
  11. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Гомеостаз В-лимфоцитов и направления анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):432–8. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. B-lymphocyte hemostasis and anti-B-cell therapy areas for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):432–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1256>.
  12. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>.
  13. Галушко ЕА, Беленький ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):98–105. [Galushko EA, Belenkiy DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):98–105. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1189>.
  14. Авдеева АС, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):79–84. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):79–84. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-79-84>.
  15. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
  16. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофациitinиб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209–21. (In Russ.)]
  17. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив 2012;84(5):5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):5–9.]
  18. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Терапевтический архив. 2010;82(5):5–9. [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Rheumatic diseases: Current technologies and perspectives of laboratory diagnosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):5–9. (In Russ.)]
  19. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2013;51(2):111–6. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):111–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-636>.
  20. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2014;52(1):72–8. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):72–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-72-78>.
  21. O'Dell JR, Mikuls TR, Volbert RA, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis consensus conference; July 22–23, 2010: Clinical trial priorities and trial design issues. *Arthritis Rheum*. 2011; Apr 07 [Epub ahead of print].
  22. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1575–80. DOI: 10.1136/ard.2010.148759. Epub 2011 May 12.



23. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in Rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):374–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200003. Epub 2011 Oct 4.
24. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104–10. [Panasyuk EY, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, et al. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):104–10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-635>.
25. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Яяищева ОФ и др. Применение этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639–45. [Pchelintseva AO, Panasyuk EY, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the russian multicenter etalon study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):639–45. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-639-45>.
26. Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, et al. Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderate active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clinical Rheumatology*. 2013;32(9):1275–81. DOI: 10.1007/s10067-013-2240-4. Epub 2013 May 11.
27. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction or withdrawal of Etanercept: a randomized controlled trial in moderate rheumatoid arthritis patients achieving low disease activity with etanercept-methotrexate therapy. *Lancet*. 2013;381(9870):918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.
28. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Денисов ЛН и др. Новые возможности терапии ревматоидного артрита: российский опыт применения цертолизумаба пэгол. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):104–10. [Karateev DE, Nasonov EL, Denisov LN, et al. New treatment possibilities for rheumatoid arthritis: the Russian experience in using certolizumab pegol. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):104–10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1267>.
29. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012;84(8):22–8. [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. The efficiency and safety of adalimumab treatment in patients with active rheumatoid arthritis unresponsive to standard therapy: Russian national study results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(8):22–8. (In Russ.)]
30. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале XXI века: российский и международный опыт. Терапевтический архив. 2013;85(8):20–8. [Nasonov EL, Karateev DE, Lukina GV. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis in the early 21st century: Russian and international experience. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(8):20–8. (In Russ.)]
31. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma J, et al. for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
32. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
33. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
34. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
35. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.