



---

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10436061>

**Хасанов Фаррухжон Шерали угли**

*Самаркандский государственный медицинский университет*

**РЕЗЮМЕ**

РА, характеризующийся воспалением синовиальной оболочки нескольких суставов, приводит к прогрессирующему повреждению суставов, снижению качества жизни. Углубляясь в эффективность, профили безопасности и долгосрочные результаты каждого варианта лечения, медицинские работники могут получить полное представление о меняющейся ситуации в лечении РА. Эти знания затем можно использовать для оказания индивидуальной помощи пациентам, которая оптимизирует результаты и улучшает качество их жизни. Хотя в настоящее время не существует лекарства от РА, существует несколько вариантов лечения, которые могут помочь справиться с симптомами и предотвратить повреждение суставов. В сегодняшний день имеется множество вариации купирования симптомов РА. В этой научной работе будут рассмотрены традиционные варианты лечения РА, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды и противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (DMARD). Более того, будут рассмотрены достижения в лечении РА благодаря появлению биологических DMARD, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF), а также новых таргетных методов лечения, таких как ингибиторы Янус-киназы (JAK) и таргетных синтетических DMARD. Все эти методы лечения дают надежду на улучшение результатов, но необходимо тщательное рассмотрение их механизмов, профилей безопасности и долгосрочных эффектов. Так как это дает возможность разработки индивидуальных планов лечения, адаптированных к конкретным потребностям каждого пациента.

**Ключевые слова**

ревматоидный артрит, Янус-киназы, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли.

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) при РА: Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) при РА произвели фурор в



лечения РА, подавляя воспаление, защищая целостность суставов и улучшая результаты лечения пациентов. БПВП охватывают разнородную группу препаратов, целью которых является изменение течения РА путем подавления воспаления, предотвращения структурных повреждений и сохранения функции суставов. (Breedveld FC. Current and future management approaches for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 2(Suppl 2):S16-21. doi: 10.1186/ar548. Epub 2002 Mar 27. PMID: 12110153; PMCID: PMC3238216.) Самыми распространёнными БПВП являются Метотрексат Лефлуномид Сульфасалазин. Метотрексат является золотым стандартом лечения ревматоидного артрита благодаря своей эффективности и безопасности. (Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10;2014(6):CD000957. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2. PMID: 24916606; PMCID: PMC7047041.) Он ингибирует синтез пуринов и модулирует функцию иммунных клеток, что делает его основным препаратом в лечении РА. Он снижает активность заболевания, улучшает физическую функцию и замедляет рентгенологическое прогрессирование. Метотрексат эффективен при краткосрочном лечении ревматоидного артрита, уменьшая боль, улучшая функциональность и уменьшая повреждение суставов, что видно на рентгеновских снимках. Однако требуется мониторинг потенциальной гепатотоксичности и гематологических побочных эффектов. (Meier, F., Frerix, M., Hermann, W., & Müller-Ladner, U. (2013). Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*, 5(9), 955–974) С другой стороны, исследования показывают что использование двух БПВП в качестве терапии может показать значительно хорошие результаты. Так, например, сочетание Метотрексата и Сульфасалазина показали значительный успех при лечении РА. Так как комбинированной терапии с метотрексатом, способствуя снижению активности заболевания и предотвращению повреждения суставов. (Capell NA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, Steven M, Zoma A, Morrison E, Sambrook M, Wui Poon F, Hampson R, McDonald F, Tierney A, Henderson N, Ford I. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):235-41. doi: 10.1136/ard.2006.057133. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16926184; PMCID: PMC1798490.) Также, лефлуномид, широко используемый БПВП, эффективно снижает активность заболевания у пациентов с ревматоидным артритом, ингибируя синтез пиримидина, уменьшая пролиферацию иммунных клеток,



участвующих в воспалении суставов. (Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2002(1):CD002047. doi: 10.1002/14651858.CD002047. PMID: 12535423; PMCID: PMC8437750.) Однако он может вызывать гепатотоксичность, желудочно-кишечные симптомы и тератогенность, что потенциально может привести к побочным эффектам. (Alamri RD, Elmeligy MA, Albalawi GA, Alquayr SM, Alsubhi SS, El-Ghaiesh SH. Leflunomide an immunomodulator with antineoplastic and antiviral potentials but drug-induced liver injury: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol.* 2021 Apr;93:107398. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107398. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33571819; PMCID: PMC7869628.) В заключении можно сказать, что синтетические БПВП эффективны при лечении ревматоидного артрита, но скорость их ответа может варьироваться, что приводит к неполной ремиссии или неадекватному контролю симптомов. Общие побочные эффекты включают желудочно-кишечные симптомы, гепатотоксичность, гематологические нарушения и кожно-слизистые реакции. Длительное применение может привести к интерстициальному заболеванию легких и угнетению функции костного мозга, тогда как менее распространенные, но потенциально серьезные побочные эффекты включают тошноту, диарею, гепатотоксичность, анемию, лейкопению и сыпь. Тщательный мониторинг и управление этими потенциальными побочными эффектами необходимы для эффективного лечения.

Кроме синтетических БПВП, имеются также биологические виды, которые имеют меньше побочных эффектов. Одним из таких является Абатацепт. Абатацепт избирательно связывается с костимулирующей молекулой CD80/86 на антигенпрезентирующих клетках, тем самым ингибируя активацию Т-клеток. Это приводит к снижению активации Т-клеток и последующему снижению выработки провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге приводит к уменьшению воспаления суставов и симптомов. (Jansen DT, el Bannoudi H, Arens R, Habets KL, Nameetman M, Huizinga TW, Stoop JN, Toes RE. Abatacept decreases disease activity in a absence of CD4(+) T cells in a collagen-induced arthritis model. *Arthritis Res Ther.* 2015 Aug 20;17(1):220. doi: 10.1186/s13075-015-0731-1. PMID: 26290328; PMCID: PMC4545927.) Данные клинических исследований показали, что абатацепт эффективен в снижении активности заболевания и улучшении физической функции у пациентов с РА как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими БПВП, такими как метотрексат. Было доказано, что он замедляет прогрессирование повреждения суставов, что приводит к улучшению долгосрочных результатов. Кроме того, он продемонстрировал



эффективность у пациентов, которые не ответили на другие БПВП или биологические агенты. (Vital EM, Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Dec;2(4):365-75. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.4.365. PMID: 18360649; PMCID: PMC1936358.) Так как абатацепт обладает минимальным количеством побочных действий оно является перспективным вариантов в будущем для лечения РА. К тому же, еще одним биологическим БПВП, который обладает минимальным количеством побочных эффектов является Ритуксимаб. Ритуксимаб действует путем связывания антигена CD20 на В-клетках, что приводит к их истощению за счет антителозависимой цитотоксичности, комплемент-опосредованной цитотоксичности и апоптоза. Это приводит к снижению выработки аутоантител, модуляции иммунного ответа и уменьшению воспаления суставов. Доказано, что ритуксимаб, препарат, используемый в клинических исследованиях, снижает активность заболевания и улучшает физическую функцию у пациентов с РА, которые плохо реагировали на традиционные БПВП или ингибиторы ФНО, а также замедляет прогрессирование повреждения суставов, что приводит к улучшению показателей в долгосрочной перспективе. (Cohen MD, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2015 Dec;2(2):99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9. Epub 2015 Aug 19. PMID: 27747531; PMCID: PMC4883263.) Также надо учесть, что имеется Тоцилизумаб, препарат, который связывается с рецептором IL-6, уменьшает воспаление у пациентов с РА, ингибируя провоспалительные пути. В клинических испытаниях оно показало минимальное количество побочных эффектов, а также было выявлено что оно было эффективным при лечении РА. (Mihara M, Ohsugi Y, Kishimoto T. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for treatment of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2011 Feb 25;3:19-29. doi: 10.2147/OARRR.S17118. PMID: 27790001; PMCID: PMC5074778.) Также при купировании РА важной терапией является игибиторы ФНО, такие как Инфликсимаб, Этанерцепт и Адалимумаб, которые воздействуют на ФНО- $\alpha$ , провоспалительный цитокин, для уменьшения воспаления в суставах. (Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, Gjertson D, Braun J, Reed E, Singh RR. TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. *Clin Immunol.* 2008 Feb;126(2):121-36. doi: 10.1016/j.clim.2007.08.013. Epub 2007 Oct 3. PMID: 17916444; PMCID: PMC2291518.) Инфликсимаб, химерное моноклональное антитело, широко изучалось в клинических исследованиях и продемонстрировало значительную эффективность в снижении активности заболевания, улучшении функции суставов и облегчении симптомов у пациентов с РА. Однако это также связано с проблемами безопасности, такими как



инфузионные реакции, инфекции, повышенный риск злокачественных новообразований, гепатотоксичность и гематологические нарушения. (Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Res Ther.* 2011 May 25;13 Suppl 1(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/1478-6354-13-S1-S2. PMID: 21624181; PMCID: PMC3123963.) Этанерцепт, еще один ингибитор ФНО, продемонстрировал значительную эффективность в лечении симптомов РА, но может увеличить риск серьезных инфекций, реакций в месте инъекции и аутоиммунных нарушений. (Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Mar;3(1):99-105. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.1.99. PMID: 18360618; PMCID: PMC1936291.) Адалimumаб, еще один ингибитор ФНО, стал одним из наиболее широко назначаемых ингибиторов ФНО для лечения РА, но он имеет те же риски, что и другие ингибиторы ФНО, включая повышенную восприимчивость к инфекциям и инфузионные реакции в месте инъекции. (Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, Braun J, Reed E, Gjertson D, Singh RR. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol.* 2008 Jan;126(1):13-30. doi: 10.1016/j.clim.2007.08.012. Epub 2007 Oct 4. PMID: 17916445; PMCID: PMC2291511.) В заключении можно сказать, что ингибиторы TNF произвели революцию в лечении пациентов с ревматоидным артритом, но у каждого препарата есть свои собственные проблемы безопасности, которые необходимо тщательно учитывать в клинической практике.

Суммируя все эти данные, можно сказать, что существует много вариации БПВП. Однако выбор и использование БПВП должны быть адаптированы к индивидуальным пациентам с учетом таких факторов, как тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания, профили безопасности и предпочтения. Используя комплексный подход, который сочетает в себе эффективное использование, регулярный мониторинг и превентивное устранение побочных эффектов, врачи могут оптимизировать преимущества терапии БПВП при РА, обеспечивая долгосрочный контроль и улучшение качества жизни людей, живущих с этим хроническим аутоиммунным заболеванием.

Ингибиторы Янус-Киназы: Ингибиторы Янус-киназы (ингибиторы JAK) появились как новый класс лекарств для лечения ревматоидного артрита (РА). Эти препараты, включая тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб, показали эффективность в снижении активности заболевания и улучшении результатов лечения пациентов. (Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res.* 2020 Sep 14;13:519-531. doi: 10.2147/JIR.S219586. PMID: 32982367; PMCID: PMC7500842.) Ингибиторы JAK представляют собой



низкомолекулярные препараты, которые избирательно ингибируют ферменты Янус-киназы внутри клеток. Они действуют путем модуляции сигнальных путей цитокинов, участвующих в патогенезе РА (Través, P. G., Murray, B. P., Campigotto, F., Galien, R., Meng, A., & Di Paolo, J. A. (2021). JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(7), 865–875) Тофацитиниб был первым ингибитором JAK, одобренным для лечения РА в 2012 году. Он применяется перорально и ингибирует несколько янус-киназ (JAK1/JAK3). (Cutolo M. The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Feb;5(1):3-11. doi: 10.1177/1759720X12470753. PMID: 23515130; PMCID: PMC3582307.) Механизм действия ингибиторов JAK включает блокирование внутриклеточных сигнальных каскадов, опосредованных такими цитокинами, как интерлейкин-6 (IL-6), IL-12/23p40, гамма-интерферон (IFN $\gamma$ ) и другими. Ингибирование нижестоящих сигнальных путей этих цитокиновых рецепторов посредством ингибирования или модуляции Янус-киназ приводит к снижению клеточной пролиферации и выработке медиаторов воспаления, что приводит к уменьшению воспаления суставов, наблюдаемому клинически через улучшение симптомов и рентгенографических данных. (Través, P. G., Murray, B. P., Campigotto, F., Galien, R., Meng, A., & Di Paolo, J. A. (2021). JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(7), 865–875). Клинические испытания продемонстрировали эффективность ингибиторов JAK в снижении активности заболевания у пациентов с РА. Например, в исследовании, проведенном Шиперсом и Джонсом (2022), сравнивалась устойчивость лекарственного средства ингибиторов JAK и биологических БПВП у австралийских пациентов с РА. Результаты показали, что тофацитиниб имел более высокие показатели устойчивости к лечению по сравнению с биологическими БПВП в течение двухлетнего периода. Это указывает на его эффективность и переносимость как варианта длительного лечения РА. (Jubber, A., Woodward, J., Tahir, H., & Moorthy, A. (2022). Venous thromboembolism risk with Janus kinase inhibitors: Is it a class wide effect? *Expert Opinion on Drug Safety*, 21(8), 1005–1007.) Хотя ингибиторы JAK обладают терапевтическими преимуществами, важно учитывать их профиль безопасности. Побочные эффекты, обычно связанные с этими препаратами, включают инфекции, желудочно-кишечные расстройства, лабораторные отклонения, такие как анемия или отклонения от нормы показателей



функции печени, гипертонию, повышение уровня липидов и кожные реакции (Song, Y.-K., Song, J., Kim, K., & Kwon, J.-W. (2022). Potential adverse events reported with the Janus kinase inhibitors approved for the treatment of rheumatoid arthritis using spontaneous reports and online patient reviews. *Frontiers in Pharmacology*, 12.). Существуют также серьезные опасения по поводу риска венозной тромбоземболии, связанной с применением ингибиторов JAK. (Jubber, A., Woodward, J., Tahir, H., & Moorthy, A. (2022). Venous thromboembolism risk with Janus kinase inhibitors: Is it a class wide effect? *Expert Opinion on Drug Safety*, 21(8), 1005–1007.). Так как до сих пор науке неизвестна полная информация про ингибиторы JAK ученые до сих пор введут исследования. В исследованиях изучаются новые способы применения или составы ингибиторов JAK, а также выявляются биомаркеры, прогнозирующие ответ или устойчивость к терапии. Например, исследователи изучают комбинированную терапию, включающую ингибиторы JAK с другими таргетными агентами или обычными синтетическими БПВП, для оптимизации результатов лечения. (Través, P. G., Murray, B. P., Campigotto, F., Galien, R., Meng, A., & Di Paolo, J. A. (2021). JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(7), 865–875). Однако некоторые побочные эффекты уже известны. Профиль безопасности ингибиторов JAK характеризуется повышенным риском инфекций, особенно инфекций верхних дыхательных путей и серьезных бактериальных инфекций. (Adas MA, Alvey E, Cook E, Dey M, Galloway JB, Bechman K. The infection risks of JAK inhibition. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Mar;18(3):253-261. doi: 10.1080/1744666X.2022.2014323. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34860621; PMCID: PMC8935945.) Другие распространенные побочные эффекты включают анемию, нейтропению, тромбоцитопению, повышение уровня ферментов печени и нарушения липидного обмена. В заключении можно отметить Ингибиторы JAK это новый класс таргетной терапии РА, который ингибирует ферменты JAK, уменьшая воспаление и облегчая симптомы заболевания. Они продемонстрировали эффективность как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими БПВП. Несмотря на их эффективность, необходим тщательный отбор пациентов и мониторинг из-за потенциальных побочных эффектов, особенно повышенного риска инфекций.

Комбинированная терапия при РА: Комбинированная терапия направлена на воздействие на несколько путей, участвующих в воспалительном процессе РА, тем самым улучшая контроль заболевания и облегчая симптомы. Используя различные механизмы действия, комбинация



БПВП может обеспечить синергический эффект и потенциально улучшить результаты лечения по сравнению с монотерапией. Комбинированная терапия также позволяет снизить дозы отдельных препаратов, что потенциально снижает риск побочных эффектов. Рандомизированное исследование, направленное на оценку эффективности комбинированной терапии БПВП у пациентов с активным РА. Пациенты были разделены на три группы: одиночный БПВП, метотрексат + сульфасалазин или метотрексат + гидроксихлорохин и комбинация всех трех препаратов. Регулярные повторные осмотры и радиологические оценки проводились для оценки специфической ревматической активности. В конце исследования наблюдались значительные улучшения клинических и лабораторных показателей во всех 3 группах. Однако улучшения были более значительными и значительными у пациентов, получавших комбинированную терапию. Комбинация MTX + SSZ + HCQ была более эффективной, чем монотерапия и комбинации двух препаратов. (Calgüneri M, Pay S, Calişkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, Cobankara V. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1999 Nov-Dec;17(6):699-704. PMID: 10609068.) Другие клинические данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия БПВП и НПВП приводит к лучшим результатам по сравнению с монотерапией. НПВП обеспечивают быстрое облегчение боли, уменьшение воспаления и улучшение качества жизни пациентов с РА. С другой стороны, БПВП замедляют прогрессирование повреждения суставов и контролируют лежащий в основе аутоиммунный ответ. Было показано, что сочетание этих двух терапевтических стратегий эффективно снижает активность заболевания, улучшает физическую функцию и облегчает симптомы РА. (Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. Med Princ Pract. 2018;27(6):501-507. doi: 10.1159/000493390. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30173215; PMCID: PMC6422329.) Так как в данное время многие лекарства находятся на этапе разработки или исследования в данный момент комбинационная терапия является оптимальным вариантом купирования РА.

В заключение отметим, что в лечении ревматоидного артрита (РА) за последние годы произошел значительный прогресс. Одним из ключевых направлений прогресса в лечении РА является использование биологических методов лечения, таких как ингибиторы ФНО, моноклональные антитела и ингибиторы Янус-киназы (JAK). Эти агенты продемонстрировали эффективность в снижении активности заболевания, улучшении клинических результатов и предотвращении повреждения суставов. Более



того, разработка биоаналогов расширила возможности лечения и повысила их доступность для пациентов. Кроме того, таргетная терапия стала многообещающей стратегией лечения РА. Низкомолекулярные ингибиторы, такие как ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) апремиласт и ингибитор тирозинкиназы селезенки (SYK) фостаматиниб, показали эффективность в снижении активности заболевания и улучшении физической функции. Эти таргетные методы лечения предлагают альтернативу для пациентов, которые могут иметь противопоказания к традиционным вариантам лечения или не реагировать на них. Более того, достижения в методах иммунотерапии показали многообещающую эффективность в лечении РА. Толерогенные дендритные клетки, мезенхимальные стволовые клетки и регуляторные Т-клетки продемонстрировали потенциал в модуляции иммунной системы и индукции иммунной толерантности, тем самым потенциально предотвращая прогрессирование заболевания и достигая долгосрочной ремиссии. Тем не менее, несмотря на значительные достижения в лечении РА, проблемы остаются. Доступ к инновационным методам лечения, соображения стоимости и возможность побочных эффектов, связанных с приемом лекарств, являются препятствиями, которые необходимо устранить. Продолжающиеся исследовательские усилия и сотрудничество между врачами, исследователями и фармацевтическими компаниями необходимы для дальнейшего совершенствования стратегий лечения и оптимизации ухода за пациентами. В данный момент самым оптимальным вариантом лечения остается комбинационная терапия так как остальные методы нуждаются в разработке. Однако благодаря постоянному прогрессу в понимании основных механизмов заболевания и разработке инновационных подходов к лечению, будущее открывает огромные перспективы для улучшения результатов и качества жизни людей, живущих с РА.

## ИСПОЛЬЗОВАННЫЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abbasi, M., Mousavi, M. J., Jamalzahi, S., Alimohammadi, R., Bezvan, M. H., Mohammadi, H., & Aslani, S. (2019). Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *Journal of cellular physiology*, 234(7), 10018-10031.
2. Aletaha, D., & Smolen, J. (2005). The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 23(5), S100.
3. Almasi, S., Aslani, S., Poormoghim, H., Jamshidi, A. R., Poursani, S., & Mahmoudi, M. (2016). Gene expression profiling of toll-like receptor 4 and 5 in



peripheral blood mononuclear cells in rheumatic disorders: ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 87-92.

4. Barlow et al., 2002. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on the incidence of cardiovascular events in a large inception cohort of early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:768-76. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew474>

5. Barnetche, T., Constantin, A., Cantagrel, A., Cambon-Thomsen, A., & Gourraud, P. A. (2008). New classification of HLA-DRB1 alleles in rheumatoid arthritis susceptibility: a combined analysis of worldwide samples. *Arthritis research & therapy*, 10(1), 1-8.

6. Barra LJ, Pope JE, Hitchon C, Boire G, Schieir O, Lin D, et al. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on the incidence of cardiovascular events in a large inception cohort of early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:768-76. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew474>.

7. Bluett J, Jani M, Symmons DPM. (2017). Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*;4 (2):309-32.

8. Bodmer, J. G., & Bodmer, W. F. (1970). Studies on African Pygmies. IV. A comparative study of the HL-A polymorphism in the Babinga Pygmies and other African and Caucasian populations. *American journal of human genetics*, 22(4), 396.

9. Bohanec Grabar P., Logar D., Lestan B. et al. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 64. № 11. P. 1057-1068.

10. Cai Z, Zhang W, Yang F, Yu L, Yu Z, Pan J, Wang L, Cao X, Wang J. Immunosuppressive exosomes from TGF-beta1 gene-modified dendritic cells attenuate Th17-mediated inflammatory autoimmune disease by inducing regulatory T cells. *Cell Res* 2012;22(3):607-10.

11. Caliskan, M., Brown, C. D., & Maranville, J. C. (2021). A catalog of GWAS fine-mapping efforts in autoimmune disease. *The American Journal of Human Genetics*, 108(4), 549-563.

12. Cao, Y., et al., 2008. IL-27 induces a Th1 immune response and susceptibility to experimental arthritis. *J. Immunol.* 180 (2), 922-930.

13. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, Caporali R. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 2013;2013:1-13.



14. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, Caporali R. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 2013;2013:1–13.
15. Ceccarelli F, Perricone C, Fabris M, Alessandri C, Iagnocco A, Fabro C, Pontarini E, De Vita S, Valesini G. Transforming growth factor beta 869C/T and interleukin 6 -174G/C polymorphisms relate to the severity and progression of bone-erosive damage detected by ultrasound in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13 (4):R111.
16. Worthington III, J. J., Kinrys, G., Wygant, L. E., & Pollack, M. H. (2005). Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *International clinical psychopharmacology*, 20(1), 9-11.
17. Chaleshgar-Kordasiabi et al., (2018); Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes. *Clin. Exp. Rheumatol.* 30 (6), 894–898
18. C-I, Wang L, Wei W, Yuce H, Phillips K. (2018). Burden of rheumatoid arthritis among US Medicare population: co-morbidities, health-care resource utilization and costs. *Rheumatol Adv Pract*;2:rky005. <https://doi.org/10.1093/rap/rky005>.
19. Dougados, M., Soubrier, M., Perrodeau, E., Gossec, L., Fayet, F., Gilson, M., ... & Ravaud, P. (2015). Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(9), 1725-1733.
20. Drozdziak M., Rudas T., Pawlik A. et al. The effect of 3435C>T MDR1 gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 62. № 11. P. 933–937.
21. Dures, E., & Hewlett, S. (2012). Cognitive-behavioural approaches to self-management in rheumatic disease. *Nature reviews rheumatology*, 8(9), 553-559.
22. Dwarswaard, J., & van de Bovenkamp, H. (2015). Self-management support: a qualitative study of ethical dilemmas experienced by nurses. *Patient education and counseling*, 98(9), 1131-1136.
23. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 2019;40(3):545–60.



24. F. Eektimmerman, J.J. Swen, M.B. Madhar, C.F. Allaart, H.J. Guchelaar, Predictive genetic biomarkers for the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review, *Pharm. J.* 20 (2020) 159–168.
25. F. Zhou, F. Wang, F. Li, J. Yuan, H. Zeng, Q. Wei, R.M. Tanguay, T. Wu, Association of hsp70-2 and hsp-hom gene polymorphisms with risk of acute high-altitude illness in a Chinese population, *Cell Stress Chaperones* 10 (2005) 349–356.
26. Fadda S, Khairy N, Fayed H, Mousa H, Taha R. Interstitial lung disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis: Frequency, pattern and correlation with clinical manifestations and anti-citrullinated peptide antibodies level. *Egypt Rheumatologist* 2018;40(3):155–60.
27. Fauci AS, Braunwald, E., Kasper, D., Houser, D., et al. *Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Medical.* New York 2008.
28. Fava, R.A., Olsen, N.J., Spencer-Green, G., Yeo, K.-T., Yeo, T.-K., Berse, B., et al., 1994. Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J. Exp. Med.* 180 (1), 341–346.
29. Feldmann M, Maini SRNJIr. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. 2008;223(1):7-19;
30. Friend, S.L., et al., 1994. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol* 22 (3), 321–328.
31. Furner, S. E., Hootman, J. M., Helmick, C. G., Bolen, J., & Zack, M. M. (2011). Health-related quality of life of US adults with arthritis: analysis of data from the behavioral risk factor surveillance system, 2003, 2005, and 2007. *Arthritis care & research*, 63(6), 788-799.
32. Бекетова, Т. В. (2019). Обзор рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR), рассмотренных в 2018 г. *Современная ревматология*, 13(2).
33. Кантемирова, Б. И. (2012). Состояние фармакогенетических исследований в Российской Федерации и за рубежом. *Астраханский медицинский журнал*, 7(4).
34. Колосова, И. Р. (2003). Фактор множественной лекарственной устойчивости гликопротеин Р при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*, (1).
35. Кукес, В. Г. (2010). Персонализированная медицина в клинической фармакологии. *Биомедицина*, (3).



36. Кукес, В. Г., Сычев, Д. А., & Гасанов, И. И. (2007). Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе. Клиническая медицина, 85(2), 58-63.
37. Кукес, В. Г., Сычев, Д. А., Раменская, Г. В., & Игнатъев, И. В. (2007). Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. Биомедицина, (1).
38. Кукес, В. Г., Сычев, Д. Л., & Игнатъев, И. В. (2006). Клиническая фармакогенетика и практические здравоохранение: перспективы интеграции. Биомедицина, (5).
39. Муравьев Ю.В. и др. (2012). Современная практика лечения метотрексатом ревматоидного артрита / // Научно-практическая ревматология.- Т. 50, № 4. – С. 117-9.
40. Насонов, Е. Л., Каратеев, Д. Е., & Чичасова, Н. В. (2013). Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита–2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология, 51(6).