

Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии

Насонов Е.Л.^{1,2}, Олюнин Ю.А.¹, Лиля А.М.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 04.05.18

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Несмотря на достигнутые успехи в лечении РА, связанные с разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием стратегии лечения, позволяющие добиться ремиссии у многих пациентов, остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как определения понятия «ремиссия», ее характеристики и типов, так и подходов к оптимальной тактике «симптоматической» и «патогенетической» лекарственной терапии на разных стадиях болезни, применение которой позволит быстро индуцировать состояние ремиссии и поддерживать ее в долгосрочной перспективе. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение природы гетерогенности патогенетических механизмов РА и подходов к ранней диагностике, совершенствование методов мониторинга активности заболевания, биомаркеров эффективности и резистентности к терапии и, наконец, разработку дифференцированной терапии, в том числе связанной с поиском новых «терапевтических» мишеней.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ремиссия; рефрактерность.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263–271.

RHEUMATOID ARTHRITIS: THE PROBLEMS OF REMISSION AND THERAPY RESISTANCE

Nasonov E.L.^{1,2}, Olyunin Yu.A.¹, Lila A.M.¹

Rheumatoid arthritis (RA) is an immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology, which is characterized by chronic erosive arthritis and systemic visceral organ damage that results in early disability and shorter patient survival. Despite RA treatment advances associated with the design of novel drugs and the improvement of treatment strategies to achieve remission in many patients, there are still many theoretical and clinical problems concerning both the definition of the concept of remission, its characteristics and types and approaches to the optimum policy of symptomatic and pathogenetic drug therapy at different stages of the disease, the use of which will be able to rapidly induce and maintain remission in the long-term. Further investigations are needed to study the nature of heterogeneity of pathogenetic mechanisms of RA and approaches to early diagnosis, to improve methods for monitoring disease activity and biomarkers for the efficiency of and resistance to therapy and, finally, to develop differentiation therapy, including those related to a search for new therapeutic targets.

Keywords: rheumatoid arthritis; remission; refractoriness.

For reference: Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):363–271 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных средств, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибиторов «сигнальных молекул» и особенно совершенствование стратегии лечения РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), а также глюкокортикоидов (ГК), привело к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании [2, 3]. В рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat To Target) задачей терапии РА является не только симптоматическое улучшение состояния пациента, а достижение состояния клинической ремиссии [4, 5], кото-

рая обуславливает снижение риска потери трудоспособности, инвалидности и увеличение продолжительности жизни пациентов до популяционного уровня [6]. Детальная характеристика и обоснование современных рекомендаций, касающихся лечения РА, представлены в предыдущих публикациях [2, 3, 7]. По данным эпидемиологических исследований, широкое внедрение современной стратегии лечения РА в клиническую практику привело к более высокой частоте развития ремиссии, по сравнению с предыдущими десятилетиями [8, 9]. Тем не менее остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как определения самого понятия «ремиссия», ее характеристики и типов, так и подходов к оптимальной тактике «симптоматической» и «патогенетической» лекарственной терапии на разных стадиях болезни, применение которой позволяет быстро индуцировать состояние ремиссии и поддерживать ее в долгосрочной перспективе [10]. Это связано с гетерогенностью патогенетических механизмов РА, что

находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания и позволяет рассматривать РА не как «одну болезнь», а как клинико-иммунологический синдром [2, 3].

В настоящее время для характеристики ремиссии при РА используются главным образом клинические «инструменты», позволяющие косвенно оценивать признаки воспаления — боль и припухлость суставов, но не собственно интенсивность воспалительного поражения синовиальной оболочки и внутренних органов. Для характеристики состояния ремиссии разработано несколько индексов [11–13], каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки [14, 15], в большей или меньшей степени, допускает наличие «остаточного» воспаления суставов и полностью игнорирует «аутоиммунный» компонент патогенеза РА. Так, например, значения индекса DAS сильно зависят от «острофазовых» показателей — СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ) [16]. Это может «преувеличивать» реальную эффективность некоторых препаратов, например ингибиторов интерлейкина 6 (ИЛ6) и Янус-киназы, которые в большей степени влияют на лабораторные (СОЭ и СРБ), чем на клинические параметры (число болезненных — ЧБС — и припухших — ЧПС — суставов, общее состояние пациентов), в отличие от других ГИБП [17]. Поэтому в настоящее время, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR), для характеристики ремиссии рекомендуется учитывать значения индекса SDAI и критерии Boolean [11, 16]. В то же время корректный подсчет ЧПС и/или ЧБС нередко затруднен, отличается относительно низкой воспроизводимостью [18], не позволяет выявить субклиническое воспаление суставов [19] и не учитывает другие возможные проявления ревматоидного воспаления (например, теносиновит). Другой аспект этой проблемы связан со вкладом важной составляющей всех индексов активности РА — показателя «общая оценка состояния здоровья пациентом» (PGA — patients global assessment). В частности, имеются данные о том, что у трети пациентов с РА, у которых при клиническом осмотре отсутствуют болезненные и припухшие суставы и концентрация СРБ ≤ 1 мг/л, отмечаются значения PGA > 1 [20]. Состояние этих пациентов описывается термином «около ремиссии» (near-remission) [21]. Примечательно, что состояние «около ремиссии» наблюдается значительно чаще, чем «ремиссия» (в соотношении от 1:1 до 1:4). Установлено, что PGA может быть связана не столько с «активностью воспаления», сколько с социальными, демографическими, психологическими и другими факторами, коморбидностью, наличием вторичной фибромиалгии или остеоартрита [22]. Полагают, что эти пациенты для достижения ремиссии нуждаются не столько в интенсификации противовоспалительной терапии, сколько в подборе адекватной анальгетической терапии, физиотерапии, коррекции психологических факторов (антидепрессанты и др.).

С точки зрения клинических перспектив пациентов в рамках ремиссии следует рассматривать состояние «временной», «стойкой», «лекарственной» (с ГИБП или без ГИБП) или «безлекарственной» клинической ремиссии. Наряду с клинической ремиссией разрабатываются подходы к выделению так называемой «инструментальной/серологической ремиссии»: сочетание клинической ремиссии

и отсутствие воспаления при ультразвуковом исследовании (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и серологических признаков воспаления (нормализация СОЭ и СРБ), а также «иммунологической ремиссии» — клиническая и «инструментальная/серологическая ремиссия» в сочетании с серонегативностью по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к цитруллинированным белкам (АЦБ) или документированная «сероконверсия» РФ и АЦБ [10].

При РА (как и других хронических заболеваниях) именно «стойкая» (стабильная — sustained, глубокая — deep) ремиссия, а не временная ремиссия, сменяющаяся обострением, ассоциируется с благоприятным исходом заболевания [23, 24]. «Стойкая» ремиссия должна длиться не менее 6 мес и предполагает прием ГК в дозе менее 5 мг/сут. При достижении стойкой ремиссии рекомендуется постепенное снижение интенсивности (и даже полная отмена) терапии ГИБП, а затем и БПВП [10, 25]. В целом на фоне терапии, которая проводится согласно современным стандартам, стойкая ремиссия достигается у 20–40% пациентов [2, 9]. Одним из решающих факторов возможности достижения стойкой ремиссии является ранее начало терапии, что соответствует концепции «окна возможности» (window of opportunity) [26]. У пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), сочетанное применение МТ являлось предиктором «стойкой» ремиссии, в то время как исходная активность заболевания, ЧПС, возраст, пол, длительность заболевания, функциональная недостаточность плохо коррелировали с последующим развитием ремиссии [27]. В исследовании CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort) было показано, что быстрота достижения ремиссии лучше всего коррелирует с последующим развитием стойкой ремиссии [28]. По данным шведского регистра пациентов, страдающих РА (n=29 084), стойкая ремиссия по критериям ACR/EULAR-Boolean имела место у 17,5% пациентов [29] в среднем через 2,5 года от начала заболевания, чаще при раннем РА (p<0,001), и ассоциировалась с более молодым возрастом, мужским полом, более низкой базальной активностью заболевания и значениями индекса HAQ. Материалы регистра NOAR (Norfolk Arthritis Register), включающего 868 пациентов с ранним артритом, свидетельствуют о том, что в течение 5 лет наблюдения только у 12% пациентов была достигнута стойкая ремиссия, а 54% пациентов никогда не достигали состояния ремиссии [30]. К факторам, которые ассоциировались с невозможностью достижения ремиссии, относились женский пол, высокий счет ЧБС, нарушение функциональной активности, депрессия, ожирение и артериальная гипертензия. Данные регистра NOR-DMARD (n=1326) также свидетельствуют о том, что наличие симптомов депрессии и тревоги достоверно снижает шансы на достижение ремиссии [31]. Интересно, что в другом исследовании, выполненном этой группой авторов, была отмечена дискордантность между PGA и объективными признаками активности воспаления (ЧБС/ЧПС), что существенно влияло на частоту достижения ремиссии [32]. Сходные данные о роли депрессии как фактора, затрудняющего достижение ремиссии, были получены другими исследователями [33]. К числу факторов, снижающих вероятность достижения ремиссии, также относятся курение [34] и ожирение [35].

Снижение дозы (или отмена) ГИБП у пациентов, достигших ремиссии, необходимо по многим причинам: уменьшение риска «перелечивания» пациентов, способствующего развитию нежелательных реакций (НР), улучшение приверженности лечению и снижение его стоимости [36]. Вызывает опасение тот факт, что уменьшение дозы и особенно полная отмена ГИБП потенциально могут приводить к обострению заболевания, «ускользанию» эффекта терапии и увеличению риска НЯ при возобновлении терапии тем же самым ГИБП, связанных с усилением их иммуногенности [37]. Однако, по данным клинических исследований, реэскалация терапии ГИБП эффективна у большинства пациентов и не сопровождается увеличением риска НР [38]. Эффективность и тактика снижения дозы ГИБП у пациентов, достигших ремиссии, детально рассмотрены в наших предыдущих публикациях [39] и обзорах других авторов [10, 40, 41].

«Безлекарственная» ремиссия, определяемая как отсутствие синовита после отмены ГК, ГИБП и БПВП, наблюдается у 10–15% пациентов с РА [7, 23, 41]. По данным исследования BeSt, стойкая «безлекарственная» ремиссия наблюдалась у 13% пациентов через 4 года от начала терапии [42]. Предикторами ремиссии были мужской пол, отсутствие АЦБ, небольшая продолжительность заболевания. В исследованиях ERAS (British Early Rheumatoid Arthritis Study) и EAC (Leiden Early Arthritis Clinic) «безлекарственная» ремиссия отмечена у 15 и 9% пациентов соответственно [43] и была связана с небольшой длительностью заболевания, серонегативностью по АЦБ и РФ, отсутствием эрозий в суставах. В исследовании EMPIRE (Etanercept and Methotrexate in Patients to induce Remission in Early Arthritis) «безлекарственная» ремиссия отмечена у 3,6% пациентов, получавших как комбинированную терапию этанерцептом (ЭТЦ) и МТ, так и монотерапию МТ [44]. По данным исследования PRIZE, 22% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТЦ и МТ, находились в состоянии «безлекарственной» ремиссии через год после прекращения терапии [45]. По данным исследования AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment) [46], ремиссия (DAS28 <2,6) после отмены терапии абатацептом (АБЦ) в комбинации с МТ, монотерапии МТ или монотерапии АБЦ в течение 18 мес сохранялась соответственно у 14,8; 12,4 и 7,8% пациентов. Частота «безлекарственной» ремиссии у пациентов, получавших лечение тоцилизумабом (ТЦЗ), составила 6% в исследовании ACT-RAY [47] и 10% в исследовании DREAM [48]. Особый интерес представляют материалы рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) IMPROVE [49, 50], в которое вошли пациенты с ранним (длительность <12 мес) РА и недифференцированным артритом (НДА), получавшие «индукционную» терапию преднизолоном (ПРЕД; 60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут в течение 7 нед) и МТ (25 мг/нед). Пациентам, которые достигли «ранней» ремиссии (DAS44 <1,6), проводили постепенную отмену терапии, вначале ПРЕД (в течение 3 нед), а затем МТ (в течение 10 нед). Пациенты, которые не достигли «ранней» ремиссии (DAS44 <1,6 в течение 4 мес), были рандомизированы на две группы: «тройная терапия» стандартными БПВП, включавшая МТ, сульфасалазин и гидроксихлорохин, или МТ в комбинации с адалимумабом (АДА). Через 5 лет 48% пациентов (295 из 610) до-

стигли ремиссии (DAS44), 22% — ремиссии по критериям ACR/EULAR-Boolean, а у 54% по крайней мере однократно на протяжении 5 лет наблюдения имела место «безлекарственная» ремиссия, чаще у пациентов с НДА (33%), чем при раннем РА (19%), и чаще у серонегативных по АЦБ/РФ (31%), чем у «серопозитивных» по этим аутоантителам (15%; $p < 0,001$). Важно, что «безлекарственная» ремиссия реже развивалась у пациентов, которым потребовалась эскалация терапии (тройная терапия — 11%, МТ в комбинации с АДА — 13%), чем у пациентов с «ранней» ремиссией (35%). Примечательно, что частота «безлекарственной» ремиссии в исследовании IMPROVE была примерно такой же, как в других исследованиях, в которых для достижения ремиссии применялась индукционная терапия МТ и ГИБП (АБЦ и ЭТЦ) [51, 52]. Большой интерес представляют материалы исследования PROMPT (Probable Rheumatoid Arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) [53], в котором было показано, что назначение МТ пациентам с НДА, имеющим высокий риск трансформации заболевания в РА, не только достоверно замедляет развитие РА ($p < 0,001$), но и приводит к увеличению частоты «безлекарственной» ремиссии по сравнению с ПЛ (36% против 0%; $p = 0,027$) [54]. Таким образом, очень раннее назначение МТ является одним из важных «предикторов» последующего развития «безлекарственной» ремиссии при РА, что нашло свое отражение в рекомендациях EULAR по лечению пациентов с ранним артритом [5, 55].

Поскольку, как уже отмечалось, клинические индексы «мало чувствительны» для выявления субклинического синовита, привлекают внимание возможности УЗИ и МРТ суставов. Почти у половины пациентов, находящихся в клинической ремиссии, при УЗИ суставов выявляются синовиальная гипертрофия и другие признаки синовита [56, 57]. В серии исследований продемонстрированы преимущества УЗИ перед клиническими индексами в отношении прогнозирования развития обострения после снижения дозы ГИБП [58, 59]. В то же время материалы недавно проведенных исследований TaSER (Targeting Synovitis in Early Rheumatoid Arthritis) [60] и ARCTIC (Aiming for Remission in rheumatoid arthritis: a randomized trial examining the benefit of ultrasound in a Clinical Tight Control regimen) [61] свидетельствуют об отсутствии преимуществ динамического УЗИ суставов по сравнению со стандартным клиническим мониторингом суставных индексов для прогнозирования риска обострения на фоне деэскалации дозы ГИБП. Поэтому в настоящее время роль УЗИ для оптимизации ведения пациентов с РА в отношении прогнозирования развития ремиссии и деэскалации терапии не ясна и требует дальнейших исследований [62, 63]. Данные, касающиеся возможности использования МРТ для прогнозирования прогрессирования деструкции суставов и развития ремиссии на фоне терапии, также противоречивы [64].

Среди «иммунологических предикторов» резистентности к терапии или потери ремиссии после снижения дозы или отмены ГИБП лучше всего охарактеризована роль аутоантител — АЦБ и РФ. Напомним, что гиперпродукция АЦБ (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с активностью заболевания, прогрессированием деструкции суставов, экстраартикулярными (системными) проявлениями, риском общей летальности, связанной с развитием коморбидных состояний, в пер-

вую очередь кардиоваскулярных осложнений [65, 66]. РФ и АЦБ могут выявляться в сыворотках пациентов с РА (и здоровых кровных родственников больных РА), а также у пациентов с артралгией или неспецифическими мышечно-скелетными симптомами за много лет до появления клинических симптомов РА [67]. Выделяют два основных клинико-иммунологических субтипа РА: АЦБ-позитивный и АЦБ-негативный, которые различаются по молекулярным механизмам патогенеза, факторам генетической предрасположенности (HLA-DR и др.) и внешней среды (курение, периодонтит, патология легких и др.), тяжести течения и эффективности проводимой терапии [68]. Установлено, что АЦБ и РФ не только являются биомаркерами РА, но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов боли, воспаления и деструкции костной ткани [66, 69]. Обнаружение РФ и АЦБ ассоциируется неблагоприятным прогнозом в целом и с меньшей вероятностью достижения ремиссии, в частности [70]. Имеются данные о связи между гиперпродукцией аутоантител и эффективностью анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) [71] и АБЦ [72]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов, в сыворотках которых выявляется широкий спектр аутоантител к посттрансляционно модифицированным белкам, особенно высок риск обострения РА на фоне снижения дозы ГИБП [73]. Анализ материалов исследования IMROVE свидетельствует о том, что у пациентов, в сыворотках которых выявляются IgG, IgM, IgA антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП2), антитела к карбамилированным белкам, IgM и IgA РФ, антитела к ацетилованным белкам, отмечается более выраженный ранний эффект терапии МТ и ПРЕД, чем у пациентов с ограниченным спектром аутоантител, но реже развивается «безлекарственная» ремиссия [74]. Примечательно, что в крови пациентов с РА обнаруживаются В-клетки памяти, экспрессирующие цитруллинированные белки, несмотря на развитие ремиссии на фоне лечения БПВП [75]. Полагают, что присутствие этой субпопуляции патогенных аутореактивных В-клеток затрудняет достижение ремиссии (и деэскалацию терапии) на фоне лечения стандартны-

ми БПВП и ГИБП, не влияющими на В-клеточный компонент патогенеза РА. Совсем недавно было показано, что комбинированная терапия АБЦ и МТ (исследование AGREE) приводит к снижению концентрации (или сероконверсии) АЦБ и РФ, коррелирующее с развитием стойкой ремиссии и замедлением деструкции суставов [76]. Следует напомнить, что АБЦ не только подавляет активацию Т-клеток, но и оказывает ингибирующий эффект на функциональную активность В-клеток [72]. Это позволяет предположить, что аутоиммунные нарушения, развивающиеся на самой ранней стадии РА, могут быть особенно «чувствительны» к комбинированной терапии АБЦ (или РТМ) и МТ, что в свою очередь может приводить к более высокой частоте развития «безлекарственной» ремиссии.

Среди других биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие «безлекарственной» ремиссии, привлекает внимание динамика субпопуляций Т-клеток [77, 78]. Установлено, что на фоне лечения ингибиторами ФНОα развитие стойкой ремиссии ассоциируется с увеличением числа наивных Т-клеток и Т-регуляторных клеток в кровяном русле и уменьшением числа клеток, связанных с воспалением.

Представляют интерес данные, полученные при изучении так называемого «мультибиомаркерного индекса активности» (multi-biomarker disease activity – MBDA), который основан на определении 12 воспалительных параметров [79, 80] (см. таблицу). Установлено, что высокие значения MBDA позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов [81, 82]. По данным исследования RETRO ((REduction of Therapy in RA Patients in Ongoing Remission), обнаружение АЦБ и увеличение счета MBDA позволяют прогнозировать риск обострения на фоне отмены ГИБП [83]. В исследовании DREAM [Drug free REMission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy] было показано, что динамика концентрации ИЛ6 и ММП3 позволяет прогнозировать риск обострений на фоне отмены ТЦЗ [48]. В качестве перспективного биомаркера привлекает внимание кальпротектин (известный также как S100A8/F9 и MRP8/14), который, в отличие от СРБ, синтезируется не в печени, а гранулоцитами, локализуемыми в зоне воспаления, а его концентрация коррелирует с клинико-лабораторной активностью РА [84]. Имеются данные о том, что базальный сывороточный уровень кальпротектина позволяет прогнозировать эффективность терапии АДА, инфликсимабом и РТМ [85], но не возможность деэскалации терапии ингибиторами ФНОα [86].

Еще одна возможность прогнозирования развития ремиссии и/или успешной деэскалации терапии ГИБП связана с определением концентрации этих препаратов и антилекарственных антител в кровяном русле [87]. Однако данные, касающиеся возможности лекарственного мониторинга эффективности терапии ГИБП, противоречивы [88].

Анализ представленных выше исследований, свидетельствующих о несомненных успехах в лечении РА, связанных с возможностью достижения «стойкий» и даже «безлекарственной» ремиссии, заставляют обратить внимание на ряд нерешенных проблем, а именно – существование форм заболевания, при которых развитие ремиссии, а иногда даже значимого снижения активности и за-

Характеристика мультибиомаркерного индекса активности (MBDA)

Показатель	Категория	Биомаркеры
Инфильтрация «воспалительными» клетками тканей и пролиферация клеток	Молекулы адгезии и факторы роста	VCAM-1, EGF, VEGF-A
Локальное воспаление	Цитокины	ИЛ6 ФНО-R1
Деструкция хряща и кости	ММП	ММП1 ММП3
Стромальная активность		YKL-40
Системное воспаление		Лептин Резистин SAA СРБ

Примечание. VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; EGF – эпидермальный фактор; VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А; ФНО-R1 – рецептор ФНО суперсемейства 1А; ММП – матриксные металлопротеиназы; SAA – сывороточный А-амилоид.

медления прогрессирования заболевания, не представляется возможным, несмотря на использование всего арсенала терапевтических методов, которыми располагает современная ревматология. Сформулирована концепция о существовании так называемого «рефрактерного» РА, который, согласно предварительному определению, рассматривается как субтип заболевания, при котором последовательное назначение оптимальных доз МТ в комбинации с ГК и как минимум двух ГИБП с разными механизмами действия (например, ингибиторов ФНО α или ИЛ6-рецепторов и РТМ или АБЦ), в течение 18–24 мес не приводит к значимому снижению воспалительной активности РА [89]. В целом, развитие «рефрактерности» более характерно для развернутого, чем для раннего РА [90]. Согласно предварительным данным, тяжелый рефрактерный РА наблюдается у 5–10% пациентов, которые «не отвечают» на три последовательно назначаемых ГИБП [91, 92]. Частичная «рефрактерность» к лечению имеет место значительно чаще. Так, по данным РПКИ, эффективность ГИБП (эффект по ACR70) у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО α , редко превышает 10% [90], у 20–30% пациентов отмечен недостаточный эффект «первого» ГИБП и у 20% – снижение эффекта «второго» ГИБП в течение 2 лет терапии [93]. Значение ингибиторов Янус-киназы в качестве «третьего» компонента терапии при неэффективности БПВП и ГИБП для характеристики «рефрактерного» РА требует дальнейшего изучения.

Резистентность к терапии при РА может быть связана со многими факторами, имеющими как субъективную, так и объективную природу. Условно выделяют несколько подтипов «рефрактерности» к терапии при РА: множественную «рефрактерность», связанную с особенностями патогенеза РА, «рефрактерность», развитие которой определяется нарушениями фармакокинетики ГИБП (в том числе и генетически детерминированными), и «мнимую рефрактерность» [89]. Как уже отмечалось, одной из причин «мнимой» резистентности к терапии может быть несоответствие между наличием объективных признаков воспаления и самочувствием пациентов. Это может быть связано с плохо изученными биомеханическими факторами, такими как «невоспалительные» механизмы боли (нарушение центральной сенситизации?), депрессия, фибромиалгия, особенности психики, вторичные дегенеративные изменения в суставах и др. [94–97], что приводит к некорректной оценке активности заболевания [94]. Примечательно, что у пациентов с РА, имеющих вторичную фибромиалгию, по данным УЗИ признаки воспаления суставов выражены в меньшей степени, чем у больных без фибромиалгии при сходных значениях индекса DAS [98]. Недавно было показано, что у подгруппы «рефрактерных» пациентов с РА на самом деле преобладают симптомы боли, не связанные с воспалением [99]. В другом недавнем исследовании при анализе синовиальных биоптатов в комбинации с экспрессией широкого спектра генов было выделено три основных субтипа синовиального воспаления: «высоко воспалительный», который характеризуется выраженной воспалительной инфильтрацией синовиальной ткани; «низко воспалительный», для которого характерна гиперэкспрессия генов, связанных с фиброзом (трансформирующий фактор роста β), гликопротеинами и нейрональных генов; а также смешанный субтип. У пациентов с «высоко воспалитель-

ным» субтипом отмечено выраженное повышение уровней маркеров воспаления, аутоантител, а концентрация СРБ коррелировала с выраженностью боли. Этого не наблюдалось у пациентов с «низко воспалительным» субтипом. По мнению авторов, эти данные подтверждают представления о роли различных механизмов (воспалительных и нейрональных) в развитии боли у пациентов с РА [100]. Важные результаты получены при изучении распространенности синдрома фибромиалгии при РА с использованием методов нейровизуализации – динамической функциональной МРТ головного мозга. Ранее было показано, что развитие болей при фибромиалгии связано с механизмами центральной сенситизации, для которой характерно нарушение функции головного мозга, в первую очередь связи между сетью пассивного режима работы мозга (default mode network) и корой островковой доли (insula), ответственной за формирование сознания, эмоций и др. Сходные изменения обнаружены у пациентов с РА, имеющих симптомы, ассоциирующиеся с фибромиалгией, что подтверждает положение о смешанном характере болей при РА, связанных не только с воспалением, но и с центральной сенситизацией [101].

Другой причиной резистентности к терапии может быть избыточная масса тела. Установлено, что у больных РА с ожирением отмечаются более выраженные признаки активности, интенсивность боли и коморбидность, чем у пациентов с нормальной массой тела [102]. Следует обратить внимание на то, что ожирение само по себе приводит к увеличению СОЭ, и это может влиять на интерпретацию значений индексов активности, включающих этот лабораторный компонент. Избыточная масса тела приводит к снижению эффективности ингибиторов ФНО α , но не АБЦ и ТЦЗ [35]. Среди причин резистентности к терапии следует принимать во внимание плохую приверженность лечению, которая при РА колеблется от 30 до 90% [103], а также неправильное в отношении температурных режимов хранения лекарственных препаратов [104].

Рассматривая объективные причины лекарственной резистентности, следует напомнить, что «не ответившие» на терапию подразделяются на «первичных» и «вторичных». Учитывая гетерогенность механизмов патогенеза РА на разных стадиях болезни [105–107], первичная «резистентность» к терапии может быть связана с выбором «неправильного» препарата, не влияющего на преобладающие механизмы патогенеза заболевания [108], нарушением фармакокинетики ГИБП, связанным с синтезом антилекарственных антител, хотя последнее более характерно для «вторичной» резистентности [93]. Как и при противораковой терапии, интенсивно изучается роль генетических факторов резистентности, однако связь между полиморфизмом генов, участвующих в регуляции метаболизма МТ [109], генов цитокинов и эпигенетических факторов, которые потенциально могут влиять на эффективность ГИБП, изучена недостаточно [110, 111]. Например, по данным метаанализа, который включал оценку прогностического значения 14 биомаркеров (несколько когорт) и 65 биомаркеров (однократные исследования без дальнейшей валидации), значимое увеличение шансов (>15%) эффективности или резистентности к терапии ГИБП обнаружено только для позитивности для РФ/АБЦ, эффективности РТМ и TNF-308 GG генотипа и эффективности ингибиторов ФНО α [110].

Таким образом, лечение РА по-прежнему остается сложной, во многом не решенной проблемой современной ревматологии и медицины. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение природы гетерогенности патогенетических механизмов РА, подходов к ранней диагностике, на совершенствование методов мониторинга активности заболевания, биомаркеров эффективности и резистентности к терапии и, наконец, на разработку дифференцированной терапии, в том числе связанной с поиском новых «терапевтических» мишеней.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
- Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;76:948-59. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
- Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:16-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526
- 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: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
- Ajeganova S, van Steenberg HW, van Nies JA, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):867-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
- Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015;17:181. doi: 10.1186/s13075-015-0707
- Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573-86. doi: 10.1002/art.30129
- Prevoo ML, van Gestel AM, van Thof MA, et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol*. 1996;35:1101-5. doi: 10.1093/rheumatology/35.11.1101
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S100-8.
- Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;8(2):15-20 [Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
- Gaujoux-Viala C, Mouderde G, Baillet A, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):149-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.04.008
- Smolen JS, Collaud Basset S, Boers M, et al. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1268-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209429
- Schoels M, Alasti F, Smolen JS, Aletaha D. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):155. doi: 10.1186/s13075-017-1346-5
- Cheung PP, Gossec L, Mak A, March L. Reliability of joint count assessment in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:721-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.003
- Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:792-8. doi: 10.1136/ard.2010.134445
- Ferreira RJO, Dougados M, Kirwan JR, et al. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1573-8. doi: 10.1093/rheumatology/kex211
- Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1702-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201519
- Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:251. doi: 10.1186/s13075-016-1151-6
- Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(10):249-62. doi: 10.1177/1759720X17720366
- Einarsson JT, Geborek P, Saxne T, et al. Sustained Remission Improves Physical Function in Patients with Established Rheumatoid Arthritis, and Should Be a Treatment Goal: A Prospective Observational Cohort Study from Southern Sweden. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1017-23. doi: 10.3899/jrheum.150995

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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

25. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
26. Van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):861-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130
27. Hamann P, Holland R, Hyrich K, et al. Factors Associated With Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):783-93. doi: 10.1002/acr.23016
28. Kuriya B, Xiong J, Boire G, et al; CATCH Investigators. Earlier time to remission predicts sustained clinical remission in early rheumatoid arthritis – results from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *J Rheumatol*. 2014;41(11):2161-6. doi: 10.3899/jrheum.140137
29. Einarsson JT, Willim M, Ernestam S, et al. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 12. doi: 10.1093/rheumatology/key054
30. Cook MJ, Diffin J, Scire CA, et al. Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1601-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew210
31. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1906-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211284
32. Michelsen B, Kristianslund EK, Hammer HB, et al. Discordance between tender and swollen joint count as well as patient's and evaluator's global assessment may reduce likelihood of remission in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2016;76:708-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210283
33. Matcham F, Davies R, Hotopf M, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):835-43. doi: 10.1093/rheumatology/kex528
34. Vittecoq O, Richard L, Banse C, Lequerre T. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):135-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.004
35. Juan S, Jiabi Z. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018 Apr 7. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.007
36. Betegnie AL, Gauchet A, Lehmann A, et al. Why Do Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases Discontinue Their Biologics? An Assessment of Patients' Adherence Using a Self-report Questionnaire. *J Rheumatol*. 2016;43(4):724-30. doi: 10.3899/jrheum.150414
37. Fautrel B, Den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(4-5):550-65. doi: 10.1016/j.berh.2015.09.006
38. Verhoef LM, Tweehuysen L, Hulscher ME, et al. bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):1-24. doi: 10.1007/s40744-017-0055-5
39. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99-106 [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):99-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-99-106
40. Fautrel B. Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis patients who have achieved remission. *Joint Bone Spine*. 2018. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.002
41. Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):515-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212423
42. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):914-21. doi: 10.1136/ard.2008.092254
43. Van der Woude D, Young A, Jayakumar K, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2262-71. doi: 10.1002/art.24661
44. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1027-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882
45. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. FRI0089 Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the prize study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A399. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1216
46. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106
47. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752
48. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):17-25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079
49. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1356-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203243
50. Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):111-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211375
51. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa1316133
52. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):389-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016
53. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525

54. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, et al. Brief Report: Clinical Trials Aiming to Prevent Rheumatoid Arthritis Cannot Detect Prevention Without Adequate Risk Stratification: A Trial of Methotrexate Versus Placebo in Undifferentiated Arthritis as an Example. *Arthritis Rheum.* 2017;69(5):926-31. doi: 10.1002/art.40062
55. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-50 [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):138-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
56. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2110-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
57. Алексеева ОГ. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):82-92 [Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):82-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-82-92
58. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
59. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, et al. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:39. doi: 10.1186/s13075-016-0927-z
60. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1043-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208941
61. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ.* 2016;354:i4205. doi: 10.1136/bmj.i4205
62. Caporali R, Smolen JS. Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):18-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211458
63. Simpson E, Hock E, Stevenson M, et al. What is the added value of ultrasound joint examination for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis and can it be used to guide treatment decisions? A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2018;22(20):1-258. doi: 10.3310/hta22200
64. Burgers LE, Boeters DM, Reijnen M, van der Helm-van Mil AHM. Does the presence of magnetic resonance imaging-detected osteitis at diagnosis with rheumatoid arthritis lower the risk for achieving disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission: results of a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2018 10;20(1):68. doi: 10.1186/s13075-018-1553-8
65. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016;2(1):e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000
66. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
67. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
68. Malmström V, Cartina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
69. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
70. Martin-Mola E, Balsa A, Garcia-Vicuna R, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatol Int.* 2016;36(8):1043-63. doi: 10.1007/s00296-016-3506-3
71. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
72. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
73. Figueiredo CP, Bang H, Cobra JF, et al. Antimodified protein antibody response pattern influences the risk for disease relapse in patients with rheumatoid arthritis tapering disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:399-407. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209297
74. De Moel EC, Derksen VFAM, Stoeken G, et al. Baseline autoantibody profile in rheumatoid arthritis is associated with early treatment response but not long-term outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):33. doi: 10.1186/s13075-018-1520-4
75. Pelzek AJ, Gronwall C, Rosenthal P, et al. Disease associated anti-citrullinated protein memory B cells in rheumatoid arthritis persist in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2017;69:1176-86. doi: 10.1002/art.40053
76. Jansen DTSL, Emery P, Smolen JS, et al. Conversion to seronegative status after abatacept treatment in patients with early and poor prognostic rheumatoid arthritis is associated with better radiographic outcomes and sustained remission: post hoc analysis of the AGREE study. *RMD Open.* 2018 30;4(1):e000564. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000564
77. Burgoyne CH, Field SL, Brown AK, et al. Abnormal T cell differentiation persists in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and predicts relapse. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):750-7. doi: 10.1136/ard.2007.073833
78. Ponchel F, Goëb V, Parmar R, et al. An immunological biomarker to predict MTX response in early RA. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2047-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203566
79. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS ONE.* 2013;8:e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
80. Curtis JR, van der Helm-van Mil AH, Knevel R, et al. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1794-803. doi: 10.1002/acr.21767
81. Van der Helm-van Mil AH, Knevel R, Cavet G, et al. An evaluation of molecular and clinical remission in rheumatoid arthritis by assessing radiographic progression. *Rheumatology.* 2013;52:839-46. doi: 10.1093/rheumatology/kes378

82. Markusse I, Dirven L, van den Broek M, et al. A multibiomarker disease activity score for rheumatoid arthritis predicts radiographic joint damage in the BeSt study. *J Rheumatol*. 2014;41:2114-9. doi: 10.3899/jrheum.131412
83. Rech J, Hueber AJ, Finzel S, et al. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1637-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900
84. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42:760-70. doi: 10.3899/jrheum.140628
85. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
86. Tweehuysen L, den Broeder N, van Herwaarden N, et al. Predictive value of serum calprotectin (S100A8/A9) for clinical response after starting or tapering anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018;4(1):e000654. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000654
87. Kiely PD. Biologic efficacy optimization — a step towards personalized medicine. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):780-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev356
88. Tweehuysen L, van den Ende CH, Beeren FM, et al. Little Evidence for Usefulness of Biomarkers for Predicting Successful Dose Reduction or Discontinuation of a Biologic Agent in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Rheum*. 2017;69(2):301-8. doi: 10.1002/art.39946
89. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar 27. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212862
90. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
91. De Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 4. doi: 10.1093/rheumatology/kex349
92. Kearsley-Fleet L, De Cock D, Watson K, et al. Refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the british society of rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2017;69: Abstract Number 141.
93. Schaeffer T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology*. 2016;55:210-20. doi: 10.1093/rheumatology/kev277
94. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:794-800. doi: 10.1002/art.24430
95. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2006-14. doi: 10.1002/art.38682
96. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014;34:1275-80. doi: 10.1007/s00296-014-2972-8
97. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:165-71. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.011
98. Mian AN, Chaabo K, Wajed J, et al. Rheumatoid arthritis patients with fibromyalgic clinical features have significantly less synovitis as defined by power Doppler ultrasound. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:404. doi: 10.1186/s12891-016-1258-6
99. Unger M, Alasti F, Supp G, et al. The good, the bad and the ugly — refractory rheumatoid arthritis in 2016. *Arthritis Rheum*. 2016;68(Suppl 10):Abstract No. 3015. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/the-good-the-bad-and-the-ugly-refractory-rheumatoid-arthritis-in-2016/> (27 August 2017, date last accessed).
100. Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, et al. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data. *Arthritis Rheum*. 2018;70(5):690-701. doi: 10.1002/art.40428
101. Basu N, Kaplan CM, Ichescu E, et al. Neurobiological features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2018 Feb 13. doi: 10.1002/art.40451
102. George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z
103. Pasma A, van Spijker A, Hazes JMW, et al. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18-28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.001
104. Vlieland ND, Gardarsdottir H, Bouvy ML, et al. The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range. *Rheumatology*. 2016;55:704-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev394
105. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207-14. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470
106. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19:822-4. doi: 10.1038/nm.3260
107. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis — shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
108. Romao VC, Vital EM, Fonseca JE, et al. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2017;19:1-13. doi: 10.1186/s13075-017-1445-3
109. Yu MB, Firek A, Langridge WHR. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients. *Inflammopharmacology*. 2018 Mar 12. doi: 10.1007/s10787-018-0459-z
110. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
111. Maldonado-Montoro M, Canadas-Garre M, Gonzalez-Utrilla A, et al. Genetic and clinical biomarkers of tocilizumab response in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res*. 2016;111:264-71. doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.016