



С.П. Оранский, Л.Н. Елисеева, Р.А. Ханферян, И.Г. Малхасян

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*Кубанский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской терапии
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: s_oransky@inbox.ru*

В последние годы пересмотрены основные подходы к диагностике и лечению ревматоидного артрита (РА). В современных клинических рекомендациях установлены более ранние показания для проведения ранней агрессивной терапии биологическими агентами (БА), в то же время популяция больных с РА неоднородна, имеются различные варианты течения заболевания. В обзоре рассматриваются современные представления о различных прогностических факторах (клинических, иммунологических, рентгенологических, генетических) при РА, применяющихся для оценки динамики заболевания, в том числе на фоне терапии БА.

S.P. Oranskiy, L.N. Yeliseyeva, R.A. Khanferyan, I.G. Malhasyan

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CURRENT STAGE OF A PROBLEM

*Kuban State Medical University,
Division of Faculty Therapeutics
7 Sedina st., Krasnodar, 350000, Russia. E-mail: s_oransky@inbox.ru*

The basic principles of the diagnostic and treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) has changed in recent years. Last clinical guidelines recommended the initiation of therapy with biologic agents (BA) as early as it possible, however the patient population with RA has heterogeneity of clinical progression. In present review authors analyzed the basic prognostic factors (clinical, immunological, radiological, genetic) that can predict clinical outcomes also in patients with BA therapy.

В настоящее время ревматология является одной из самых динамично развивающихся специальностей современной медицины, особенно в области формирования новых подходов к лечению аутоиммунных заболеваний и, в частности, ревматоидного артрита (РА). РА – системное хроническое аутоиммунное заболевание с неясной этиологией, характеризующееся преимущественным персистирующим поражением суставов, у большинства больных наблюдается прогрессирующее течение с развитием суставной деструкции и значительным ухудшением качества жизни. В последние годы с появлением новой группы препаратов (биологических агентов) появились надежды на существенное улучшение прогноза при РА, по сравнению с более ранним периодом [1,2]. Практически изменилась сама парадигма лечения РА, согласно которой ранее применение этой группы препаратов в комбинации с традиционными базисными средствами не только позволяет замедлить прогрессию заболевания, но даже и привести к восстановлению структуры костной и суставной ткани [3,4].

В связи с этим новая современная терапевтическая стратегия при РА связана уже в большей степени с как можно более ранним предупреждением прогрессирования заболевания, нежели лишь с уменьшением выра-

женности клинических проявлений и формированием ремиссии. Это возможно при раннем начале терапии до развития выраженных органных изменений (так называемое «окно возможностей» течения раннего РА) [5]. Проявления такого нового подхода к лечению РА находят отражения в некоторых современных международных и национальных клинических рекомендациях, где предлагается начинать достаточно агрессивную терапию при РА, в том числе с использованием биологических агентов (БА), как можно раньше, иногда даже при отсутствии развернутых диагностических критериев заболевания [6,7]. Такой подход может быть вполне логичен и связан с накопленными клинико-экспериментальными данными, свидетельствующими, что иммунное воспаление является основной патогенетической причиной развития процессов разрушения хрящевой ткани суставов, а также большинства внесуставных проявлений при РА. Согласно такому пониманию проблемы, ранняя агрессивная стратегия лечения РА является наиболее предпочтительной.

В то же время существует целый ряд ограничений для такой тактики. Так в настоящее время становится уже достаточно ясно, что специфичность даже БА при аутоиммунных заболеваниях все-таки является относительной и заблокировать полностью развитие сетевого каскада



иммунных реакций с помощью существующих на сегодняшний день препаратов довольно затруднительно. Кроме того, все существующие базисные препараты, и БА в том числе, имеют достаточно широкий спектр побочных эффектов, частота развития которых иногда трудно прогнозируема. Раннее назначение комбинированных базисных схем, которое звучит в некоторых клинических рекомендациях, может быть неоправданным в случае медленнопрогрессирующего течения РА без формирования эрозивного компонента, однако заранее предсказать агрессивность течения заболевания у конкретного больного – чрезвычайно сложная, иногда невыполнимая клиническая задача. Малоисследованной на сегодняшний день продолжает оставаться и проблема влияния на коморбидный статус современной базисной терапии РА, в то время как основными причинами летальности при этой патологии являются именно коморбидные сердечно-сосудистые состояния. И, наконец, по-прежнему очень высокой продолжает оставаться стоимость терапии антицитокиновыми препаратами, в связи с чем в ближайшем будущем даже в достаточно экономически благополучных странах невозможно будет обеспечить всех нуждающихся больных такой терапией.

В связи с вышеперечисленным с особой актуальностью возникают, с одной стороны, проблема поиска ранних диагностических маркеров РА, с другой стороны – необходимость поиска прогностических факторов (маркеров) развития ремиссии заболевания, которые в том числе могут быть использованы для оценки эффекта терапии традиционными базисными средствами и БА. В данном обзоре мы постарались суммировать все основные имеющиеся на сегодняшний день данные по этой проблематике, которые или уже используются, или в ближайшее время могут войти в клиническую практику.

Чрезвычайно важно, что ревматоидный артрит является гетерогенным заболеванием. Симптоматика РА может варьировать от малосимптомного течения с самопроизвольными ремиссиями до очень агрессивного системного аутоиммунного процесса, быстро приводящего к тяжелым осложнениям и торпидного к любой терапии [8,9]. В связи с этим особо важной, однако нетривиальной задачей, стоящей как перед клиницистами, так и перед исследователями, является поиск рационального алгоритма действий как при постановке диагноза, так и при выборе рациональной тактики терапии.

На протяжении многих лет клиницистами накапливались описательные данные, которые наилучшим образом могли прогнозировать клинический исход ревматоидного артрита. Такие исследования достаточно сложно оценивать с точки зрения современной доказательной медицины, поскольку в них существенно различаются количество пациентов, их пол, возраст, продолжительность заболевания, оценка исходов и т.д. В то же время уже давно не вызывает сомнений нарастание риска агрессивного течения РА при повышении СОЭ, СРБ, увеличении количества болезненных и опухших суставов (индекс DAS-28 и его модификации) [10-14]. Известно также, что дебют РА с наличием ревматоидных узелков, синдрома Шегрена, Фелти, васкулита, пульмонита, как правило, сопровождается эрозивным поражением суставов [15].

В течение уже продолжительного периода для определения выраженности аутоиммунного процесса ревматологами оценивается активность различных иммунных

факторов. Исторически одним из первых иммунологических параметров, исследовавшихся при РА, был ревматоидный фактор (РФ). Так открытие способности сыворотки больных с РА агглютинировать стрептококки относится еще к 30-м годам прошлого века [16]. Позднее было установлено, что РФ представляет собой аутоиммуноглобулин различных классов (G, M и реже A). Сейчас уже классическим стало положение о том, что около 70% пациентов с РА являются серопозитивными по РФ, при его наличии обычно заболевание протекает более агрессивно [17,18]. Хотя известен недостаточный по современным требованиям уровень чувствительности и специфичности определения этого маркера (около 50%) [19]. Примерно треть больных РА серонегативны, и это соотношение может значительно увеличиваться (по некоторым данным до половины), если оценивать и больных с недифференцированным артритом, трансформирующимся позднее в ревматоидный [20]. Интересно также, что серопозитивность в популяции здоровых лиц может варьировать от 5 до 40% и увеличивается с возрастом [21]. В последние годы предпринимались попытки исследовать изотипы ревматоидного фактора (IgA, IgM или IgG) в плане предикторного значения или показателей мониторинга эффективности терапии [22]. При важном значении РФ как диагностического показателя, большинство исследователей не считают возможным использовать концентрацию изотипов РФ в качестве прогностических факторов, несмотря на некоторую противоречивость оценок [23,24].

В поисках более точных объективных лабораторных методов диагностики РА была установлена повышенная частота у больных с РА ряда аутоантител – антикератиновых, к перинуклеарному фактору, филаггину и др. [19,25]. При достаточной специфичности, достигающей 70–99%, эти тесты не получили широкого практического применения из-за методических трудностей стандартизации и интерпретации результатов. Однако в ходе этих работ было установлено, что основным антигенным стимулом появления указанных антител являлся так называемый цитруллиновый остаток, образующийся в ходе дезаминирования аминокислоты аргинина ферментом пептидиларгининдеиминазой [25]. Вскоре было установлено, что цитруллинированные белки являются иммунными и именно к ним происходит выработка аутоантител, имеющих патогенетическое значение в развитии РА [25]. По мнению некоторых авторов причиной образования антител к циклическим протеинам могут быть генетические факторы [26].

Эти фундаментальные иммунологические данные легли в основу разработки новых диагностических тестов, основанных на определении антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП). Уровень их чувствительности достигает 70–75%, специфичности – до 99% и существенно превосходит по чувствительности и специфичности определение РФ, в том числе у серонегативных пациентов [27].

Таким образом, в настоящее время большинство авторов также сходятся во мнении, что определение диагностического титра АЦЦП – высокоспецифичный диагностический показатель РА, предиктор эрозивного поражения суставов, а также критерий раннего назначения агрессивной комбинированной базисной терапии, его исследование должно использоваться в рутинной клинической практике [28]. Мнения экспертов о возмож-



ности отнесения этого показателя к критериям достижения ремиссии или эффективности терапии пока противоречивы [29,30].

К семейству циклических цитруллиновых протеинов относятся и антитела к циклическому цитруллиновому виментину. Ряд авторов указывает на более высокую чувствительность и специфичность определения этого маркера по сравнению с антителами к циклическому цитруллиновому пептиду, в то же время данные о возможном использовании этого показателя в качестве маркера активности также противоречивы [31-33].

Одним из ключевых патогенетических звеньев развития и течения РА является провоспалительная цитокиновая активация, поэтому вполне закономерен интерес к их возможному использованию в качестве факторов диагноза и прогноза при РА. Экспрессия провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерферона- γ , а также хемокинов (ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), повышена при РА и может изменяться в ходе терапии антицитокиновыми препаратами [34]. В то же время пока достаточно трудностей в идентификации наиболее чувствительных и специфичных цитокиновых маркеров. В одном из недавних исследований на фоне лечения БА этанерцептом динамически оценивалось содержание 12 основных провоспалительных цитокинов. Наиболее выражено изменялась концентрация эндотелиального фактора роста и С-реактивного белка, в связи с чем авторами было высказано предположение о возможном их предикторном значении [35]. Несмотря на это и другие подобные мнения, использование концентрации цитокинов в качестве предикторов эффективности терапии, по крайней мере для широкой клинической практики, может подвергаться сомнению. Так, например, некоторые цитокины (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, интерлейкин-1) у здоровых лиц имеют достаточно широкий интервал нормальных значений, который может зависеть от большого количества сопутствующих факторов (время суток, физическая нагрузка, пол, возраст и т.д.), в связи с чем возникают трудности стандартизации их определения как диагностических и прогностических тестов [36]. В то же время, учитывая особую важность этих иммунных регуляторов в патогенезе РА и постоянно обновляющиеся сведения о свойствах известных и новых цитокинов, не вызывает сомнения необходимость их дальнейшего углубленного изучения.

Последние годы ознаменовались появлением нового высокоэффективного препарата из группы БА – ритуксимаба, основной направленностью которого является так называемая деплеция В-лимфоцитов (изменения их клонального состава), на фоне которой тормозится образование плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела. В связи с этим некоторыми авторами были предложены методы оценки эффективности терапии БА с использованием оценки субпопуляций лимфоцитов непосредственно в тканях синовиальной оболочки суставов [37,38]. Однако, по-видимому, степень выраженности деплеции не всегда непосредственно коррелирует с традиционными клиническими и лабораторными маркерами активности РА, хотя поиск возможных маркеров среди клеточных лимфоцитарных субпопуляций продолжается. Например, в одной из последних работ показано, что при РА, а также при болезни Крона определяется ано-

мальный субтип CD4+ Т-лимфоцитов – т.н. IRC-клетки (unflammation related cells), который не обнаруживается при остеоартрите [39]. Этими же исследователями было показано нарастание титра IRC-клеток при рецидиве РА по сравнению с периодом ремиссии [39].

Повышенное внимание в последнее время стали привлекать и биохимические маркеры костно-суставной резорбции. Эти показатели отражают процессы костно-суставного повреждения при РА, причем, как правило, превышение их нормального уровня происходит на более ранних стадиях по сравнению с визуализирующими методами. В частности установлено, что сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы-3, гиалуроновой кислоты, антител к гликозаминогликанам, концентрация в моче С-телопептидов коллагена I и II типа, коррелируют с суставными индексами, СОЭ, СРБ, рентгенологическими данными [40,41]. Однако до сегодняшнего времени показатели не рекомендованы для мониторинга в широкой клинической практике в связи с трудностями стандартизации тестов.

Визуализация суставных поражений является одной из наиболее точных методик оценки прогрессирования РА [10]. Определение суставных эрозий рентгенологическим методом свидетельствует об активной прогрессии заболевания при РА и необходимости усиления терапии. К недостаткам рентгенологических методов относятся их недостаточная информативность в дебюте РА при отсутствии эрозивного поражения. Применение же магниторезонансного исследования суставов позволяет на ранней стадии прогнозировать эрозивное поражение [42]. В частности, уже достаточно точно определено, что появление характерных признаков (костного отека и синовита) по данным МРТ от трех до шести лет опережает появление эрозий на рентгенограмме [43]. Более того, по мнению некоторых авторов, наличие этих признаков может являться одним из основных предикторов неблагоприятного течения заболевания и основанием для раннего назначения терапии БА [44].

Допплеровская ультрасонография стала в последнее время более активно использоваться в ревматологической практике и позволяет с большей степенью чувствительности выявлять синовиты коленного сустава при РА по сравнению с рентгенологическими методами, в то же время точность оценки характера поражения суставов кисти этим методом недостаточна [45].

Практически все рассмотренные клинико-лабораторные, иммунологические, визуальные маркеры течения РА могут изменяться в достаточно широких пределах на фоне проводимой терапии. В связи с этим внимание клиницистов и исследователей в последнее время привлекают генетические маркеры, состояние которых более стабильно вне зависимости от проводимой терапии. Так в последние десятилетия в этом аспекте особенно активно изучался HLA-DR4 эпитоп. В ранних работах было установлено, что присутствие этого маркера важно для диагностики РА, но недостаточно информативно с точки зрения прогнозирования эрозивного процесса [46]. С развитием клинической генетики также становится ясно, что популяция больных РА – носителей HLA-DR4 эпитопа достаточно гетерогенна. Например, в популяционном исследовании EIRA было установлено, что сывороточная концентрация АЦЦП довольно существенно различалась у пациентов-носителей HLA-DR4 эпитопа и



непосредственно коррелировала с развитием эрозивного поражения [47].

Дальнейший поиск генетических предикторов прогноза при РА был связан с исследованием нуклеотидного полиморфизма, в связи с чем выполнялся скрининг большого количества так называемых кандидатных генов. Особое внимание исследователей в настоящее время привлекает полиморфизм гена, кодирующего структуру рецептора интерлейкина-4 (IL4Rile50Val). По данным ретроспективного анализа у 302 пациентов РА – носителей мутантного варианта этого гена – значительно увеличен риск развития эрозивного процесса (в 1,69 раза при наличии одного аллеля и в 3,86 – при наличии двух) [48]. При наличии двух аллелей измененного гена IL4Rile50Val специфичность прогнозирования эрозивных изменений может достигать 85%. При совместном определении генетического фактора, наличия эпитопа HLA-DR4 и ревматоидного фактора – до 92%! Интересно, что специфичность комбинации HLA-DR4 и ревматоидного фактора составляет только 40%. В настоящее время планируется продолжить исследование предикторного значения определения гена IL4Rile50Val в больших международных мультицентровых исследованиях.

Конечно, в данном обзоре невозможно охватить все значимые моменты, касающиеся изучения чрезвычайно сложной и многофакторной проблемы оценки диагностического и прогностического значения различных факторов при ревматоидном артрите, однако авторы приняли попытку тезисно охарактеризовать наиболее важные из них. В заключение необходимо отметить, что на сегодняшний день у представителей сообщества ревматологов не сформировалось единого взгляда на оценку критериев ранней диагностики и оценки стойкости ремиссии и эффективности терапии при РА. По-видимому, учитывая сложный многофакторный патогенез ревматоидного артрита, пока не определен какой-то универсальный подход к изучаемым проблемам. Большинство национальных и международных экспертов для рутинной клинической практики в качестве диагностических критериев указывают на обоснованность комбинированной оценки клинического статуса, суставных индексов, острофазового ответа (СОЭ, СРБ, РФ, АЦЦП). Что касается факторов прогноза течения заболевания (критериев ремиссии) или его изменения на фоне базисной терапии биологическими или небиологическими агентами, то в настоящее время продолжается весьма интенсивный поиск таких параметров.

ЛИТЕРАТУРА

- Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al.: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group // *Lancet*. – 1999. – №354. – P. 1932–1939.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial // *Lancet*. – 2004. – № 363. – P. 675–681.
- O'Dell JR Treating of rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? // *Art. Rheum.* – 2002. – № 46. – P. 283–285.
- Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies // *Am. J. Med.* – 2001. – № 111. – P. 446–451.
- Moreland LW, Bridges SL. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? // *Am. J. Med.* – 2001. – №111. – P. 498–500.
- Kombe B EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – № 66. – P. 34–45.
- Saag KG American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2008. – № 59. – P. 762–784.
- Oilier WE What is the natural history of rheumatoid arthritis? // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2001. – № 15. – P. 27–48.
- Pincus T, Callahan LF What is the natural history of rheumatoid arthritis? // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 1993. – № 19. – P. 123–151.
- Goronzy JJ. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2004. – №50. – P. 43–54.
- Visser H How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2002. – № 46. – P. 357–31.
- Emery P Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – №47. – P. 392–398.
- Scott DL Prognostic factors in early rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2000. – № 39 (Suppl. 1). – P. 24–29.
- Aletaha D Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 56. – P. 3226–3235.
- Turesson C Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations an early rheumatoid arthritis inception cohort // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – № 66. – P. 1543–1544.
- Йерер Л. Клиническая иммунология и аллергология: в 3-х томах. – Т. 2. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1990. – 560 с.
- Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A et al. Rheumatoid factor on a daily basis // *Autoimmunity*. – 2005. – № 38. – P. 11–16.
- Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – № 42. – P. 939–946.
- Van Boekel MA, Vossenaar ER, Van den Hoogen FH Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value // *Art. Res.* – 2002. – № 4. – P. 87–93.
- Visser H Early diagnosis of rheumatoid arthritis // *Best Pract&Res Clin Rheum.* – 2005. – № 19. – P. 55–72.
- Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH et al. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 1994. – №55. – P. 157–161.
- Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – № 66. – P. 302–307.
- Bos WH, Bartelds GM, Wolbink GJ et al. Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2007. – №35. – P. 1972–1977.
- Ates A, Kinikli G, Turgay M et al. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with



- rheumatoid arthritis: a comparative study //Clin Rheumatol. – 2007. – №26. – P. 538–545.
25. Girbal-Neuhausser E, Durieux J.-J, Arnaud M et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis – associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues //J. Immunol. – 1999. – № 162. – P. 585–594.
26. Van Gaalen FA, Van Aken J, Huizinga TW. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis // Art. Rheum. – 2004. – № 50. – P. 2113–2121.
27. Raza K, Breese M, Nightingale P et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptides in patients with very early inflammatory arthritis //J Rheumatol. – 2005. – № 32. – P. 231–238.
28. Serdaroglu M, Cakirbay H, Defer O et al. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. – 2008. – № 28. – P. 965–970.
29. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, et al.: Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis //Ann Rheum Dis. – 2008. – № 67. – P. 1194–1195.
30. Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis //Joint Bone Spine. – 2009. – № 76. – P. 248–253.
31. Mathson L, Mullazai M, Wick MC et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides //Arthritis Rheum. – 2008. – № 58. – P. 36–45.
32. Ursum J, Nielsen MMJ, van Schaardenburg D et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study //Arthritis Res. Ther. – 2008. – № 10:R12.
33. Innala L, Kokkonen H, Ericsson C et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides //J Rheumatol. – 2008. – № 5. – P.1002–1008.
34. Buch MH, Reece RJ, Quinn MA, et al.: The value of synovial cytokine expression in predicting the clinical response to TNF antagonist therapy (infliximab) //Rheumatology (Oxford). – 2008. – № 47. – P.1469–1475.
35. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, et al.: Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis //Clin Exp Immunol. – 2008. – № 153. – P. 188–195.
36. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J, et al. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? //Arthritis Res Ther. – 2008. – № 10. – P.208.
37. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al.: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results //Ann Rheum Dis. – 2008. – № 67. – P. 402–408.
38. Vos K, Thurlings RM, Wijnbrandts CA, et al.: Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis //Arthritis Rheum. – 2007. – № 56. – P. 772–778.
39. 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. – P. 750–757.
40. Green MJ, Gough AK, Devlin J et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). – 2003. – № 42. – P. 83–88.
41. Landewe R, Geusens P, Boers M, et al. Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease-modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis //Arthritis Rheum. – 2004. – № 50. – P. 1390–1399.
42. Haavardsholm EA et al. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression //Ann. Rheum. Dis. – 2008. – № 67. – P. 794–800.
43. McQueen FM, Benton N, Perry D et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis //Arthritis Rheum. – 2003. – № 48. – P. 1814–1827.
44. Mundwiler ML, Maranian P, Brown DH et al. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study //Arthritis Res Ther. – 2009. – № 1:R94.
45. Reynolds PP et al. Prediction of erosion progression using ultrasound in established rheumatoid arthritis: a 2-year follow-up study //Skeletal Radio. – 2009. – № 38. – P. 473–478.
46. Calin A Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR4. Susceptibility versus severity, a case-control study //Arthritis Rheum. – 1989. – № 32. – P. 1221–1225.
47. Lee HS et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts //Arthritis Rheum. – 2007. – № 56. – P. 1745–1753.
48. Prots I et al. Association of the IL4R single-nucleotide polymorphism 150V with rapidly erosive rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2006. – №54. – P. 1491–1500.

ПОСТУПИЛА: 11.04.2010