

**БИОМАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ОТ
ТРАДИЦИОННЫХ ДО МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ОТВЕТА НА
ТЕРАПИЮ**

Анварходжаева Ш.Г.

*Ташкентский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней №2,
соискатель степени PhD, Ташкент, Узбекистан*

Эшмурзаева А.А.

*Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра
пропедевтики внутренних болезней №2,*

Атаходжаева Ф.А

*доцент, доктор медицинских наук, Ташкент, Узбекистан
Ташкентский государственный медицинский университет,
кафедра Акушерство и гинекология,*

Аннотация. Обзор посвящён системному анализу биомаркеров активности ревматоидного артрита с фокусом на их прогностическую и клиническую значимость. В рамках работы охарактеризованы классические воспалительные индикаторы (СРБ, СОЭ), иммунологические маркеры (ревматоидный фактор, анти-ЦЦП, анти-MCV), цитокиновые профили (IL-6, TNF- α , IL-17, IFN- γ), а также молекулярные предикторы, включая анти-CarP, антикарбамиллированные белки, микроРНК (miR-146a, miR-155), генетические аллели (HLA-DRB1*04:01, RTRN22) и протеомные панели. Проанализированы клинические данные по 15+ ключевым мультиомным предикторам эффективности терапии метотрексатом, тоцилизумабом, ингибиторами JAK и лефлюномидом. Отдельное внимание уделено чувствительности и специфичности биомаркеров в оценке индекса DAS28, CDAI и радиологического прогрессирования по Sharp/van der Heijde. Установлена взаимосвязь уровней IL-6 > 30 пг/мл с активной фазой заболевания и риском эрозий, а также роль анти-ССР2 титров > 60 Ед/мл в прогнозировании деструктивного фенотипа. Проведён междисциплинарный синтез данных из 100+ отечественных и зарубежных источников за 2007–2025 гг., включая метаанализы, популяционные когортные исследования и рекомендации EULAR/ACR. Представлен критический обзор стратификационных подходов на основе биомаркерных платформ и

возможностей их применения в клинических алгоритмах персонализированного лечения РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, IL-6, TNF- α , анти-ЦЦП, микроРНК, анти-CarP, HLA-DRB1, молекулярные предикторы, JAK-ингибиторы, DAS28, биомаркеры терапии, иммунодиагностика, клиническая стратификация.

BIOMARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY: FROM TRADITIONAL INDICATORS TO MOLECULAR PREDICTORS OF THERAPEUTIC RESPONSE

Anvarkhodzhaeva Sh.G. PhD Applicant,

*Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2,
Tashkent State Medical university, Tashkent, Uzbekistan*

Eshmurzaeva A.A. Associate Professor, Doctor of Medical Sciences,

*Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2,
Tashkent State Medical university Tashkent, Uzbekistan*

*Ataxodjayeva F.A. Tashkent State Medical university Obstetrics and gynecology
department*

Abstract. This review presents a systematic analysis of biomarkers of rheumatoid arthritis (RA) activity, focusing on their prognostic and clinical relevance. The work characterizes classical inflammatory indicators (CRP, ESR), immunological markers (rheumatoid factor, anti-CCP, anti-MCV), cytokine profiles (IL-6, TNF- α , IL-17, IFN- γ), as well as molecular predictors including anti-CarP, carbamylated proteins, microRNAs (miR-146a, miR-155), genetic alleles (HLA-DRB1*04:01, PTPN22), and proteomic panels. Clinical data on over 15 key multi-omics predictors of therapeutic efficacy with methotrexate, tocilizumab, JAK inhibitors, and leflunomide are analyzed. Special attention is paid to the sensitivity and specificity of biomarkers in the assessment of DAS28, CDAI, and radiographic progression according to the Sharp/van der Heijde method. A direct association was found between IL-6 levels >30 pg/mL and active disease phase and erosion risk, as well as the role of anti-CCP2 titers >60 U/mL in predicting a destructive phenotype. A multidisciplinary synthesis of data from over 100 domestic and international sources published between 2007 and 2025, including meta-analyses, population-based cohort studies, and EULAR/ACR recommendations, is presented. The review critically evaluates stratification approaches based on biomarker platforms and their potential integration into clinical algorithms for personalized RA therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis, IL-6, TNF- α , anti-CCP, microRNA, anti-CarP, HLA-DRB1, molecular predictors, JAK inhibitors, DAS28, therapeutic biomarkers, immunodiagnosics, clinical stratification.

**REVMATOYID ARTRIT FAOLLIGI BIOMARKERLARI: AN'ANAVIY
KO'RSATKICHLARDAN MOLEKULAR TERAPIYA REAKSIYASI
OLDINDAN AYTIUVCHI BELGILARGACHA**

Anvarxo'jayeva Sh.G. Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Ichki kasalliklar propedevtikasi №2 kafedrası,

PhD dissertant, Toshkent, O'zbekiston

Eshmurzayeva A.A. Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Ichki kasalliklar propedevtikasi №2 kafedrası dotsenti,

tibbiyot fanlari doktori, Toshkent, O'zbekiston

*Ataxodjayeva F.A. Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Akusherlik va ginekologiya
kafedrası*

Annotatsiya. Mazkur sharh revmatoyid artrit (RA) faolligining biomarkerlari bo'yicha tizimli tahlilga bag'ishlangan bo'lib, ularning prognostik va klinik ahamiyatiga e'tibor qaratilgan. Ishda klassik yallig'lanish ko'rsatkichlari (SRB, SOE), immunologik markerlar (revmatoyid faktor, anti-CCP, anti-MCV), sitokin profillari (IL-6, TNF- α , IL-17, IFN- γ), shuningdek, molekulyar prediktorlar — anti-CarP, karbamilangan oqsillar, mikroRNKlar (miR-146a, miR-155), genetik allellar (HLA-DRB1*04:01, PTPN22) va proteomik panellarning tavsifi keltirilgan. Metotreksat, tosilizumab, JAK-ingibitorlari va leflyunomid samaradorligini baholovchi 15 dan ortiq muhim multiomik prediktorlar bo'yicha klinik ma'lumotlar tahlil qilindi. DAS28, CDAI va Sharp/van der Heijde usuli bo'yicha rentgenologik jarayonni baholashda biomarkerlardan foydalanishning sezuvchanligi va xususiyati alohida ko'rib chiqilgan. IL-6 darajasi >30 pg/ml bo'lgan holatlar kasallikning faolligi va eroziya xavfi bilan bog'liq ekani, shuningdek, anti-CCP2 titrlari >60 IU/ml bo'lgan bemorlarda destruktiv fenotipni prognoz qilishda ahamiyatga ega ekani isbotlangan. 2007–2025 yillar oralig'ida chop etilgan 100 dan ortiq mahalliy va xorijiy manbalar (metatadqiqotlar, populyatsion kohort tadqiqotlari, EULAR/ACR tavsiyalari) asosida tarmoqlararo bilimlar sintezi taqdim etilgan. Biomarker platformalariga asoslangan stratifikatsion yondashuvlar hamda ularning RAni shaxsiylashtirilgan davolash algoritmlariga integratsiyalash imkoniyatlari tanqidiy yoritilgan.

Kalit soʻzlar: revmatoyid artrit, IL-6, TNF- α , anti-CCP, mikroRNK, anti-CarP, HLA-DRB1, molekulyar prediktorlar, JAK-ingibitorlari, DAS28, davolash biomarkerlari, immunodiagnostika, klinik stratifikatsiya.

Введение. Ревматоидный артрит входит в число наиболее изученных системных воспалительных заболеваний, при этом остаётся неустойчивым в отношении контроля активности и прогнозирования клинического ответа на терапию. Классические биомаркеры, включая уровень С-реактивного белка, скорость оседания эритроцитов, ревматоидный фактор и анти-ЦЦП, применяются для оценки воспаления, однако их прогностическая мощность варьирует в зависимости от стадии заболевания и сопутствующих иммунных фенотипов. Уровни СРБ >10 мг/л и СОЭ >40 мм/ч наблюдаются при высокоактивном процессе, но не позволяют спрогнозировать эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и ингибиторами янус-киназ.

Иммунологические индикаторы, включая анти-MCV, анти-CarP и антикарбамилированные антитела, продемонстрировали более тесную связь с деструктивным течением РА. Повышенные титры анти-CCP2 >60 Ед/мл ассоциированы с эрозивным поражением мелких суставов кистей в течение первых 12 месяцев. Продукция провоспалительных цитокинов, особенно IL-6 и TNF- α , превышающая порог в 30 пг/мл и 25 пг/мл соответственно, демонстрирует достоверную корреляцию с индексами DAS28 и CDAI, а также с объёмом синовиального гипертрофирования по данным УЗИ и МРТ.

В последние годы активизировались исследования по выявлению микроRNK как биомаркеров активности и терапевтического ответа. Уровни экспрессии miR-146a и miR-155 в синовиальной жидкости и сыворотке пациентов с активным РА превышают значения контрольной группы более чем в 5 раз, что отражает включение Toll-подобных рецепторов и каскада NF- κ B в хроническое воспаление. Наряду с этим, экспрессия генов HLA-DRB1*04:01, RTPN22 и STAT4 участвует в формировании устойчивых иммунопатологических реакций и прогнозировании неэффективности терапии метотрексатом при длительности заболевания более 6 месяцев.

На фоне высокой межиндивидуальной вариабельности клинического ответа требуется переход от унифицированной модели оценки активности к стратифицированному подходу, основанному на интеграции молекулярных и клеточных маркеров. В данной обзорной статье систематизированы сведения о

традиционных и инновационных биомаркерах активности РА с акцентом на их количественные характеристики, чувствительность, специфичность и применение в прогнозировании ответа на конкретные терапевтические агенты. Анализ охватывает клинические и экспериментальные данные, полученные в рамках 40+ когортных исследований и 25 мультицентровых рандомизированных испытаний, опубликованных в период 2007–2025 гг.

Материалы и методы. Обзор основан на анализе 113 источников, включающих 45 оригинальных клинических исследований, 28 систематических обзоров и метаанализов, 25 рандомизированных контролируемых испытаний, а также 15 клинических рекомендаций и консенсусных документов, опубликованных в 2007–2025 годах. Включены только работы, в которых представлены количественные характеристики биомаркеров активности ревматоидного артрита и их связь с validated-инструментами оценки заболевания: DAS28, CDAI, SDAI, индекс Шарпа/ван дер Хейде, индекс Ларсона, уровень С-реактивного белка (мг/л), СОЭ (мм/ч), серологические маркеры (анти-ЦЦП, анти-MCV, анти-CarP, РФ), сывороточные цитокины (IL-6, TNF- α , IL-17, IFN- γ) и экспрессия miR-146a, miR-155, HLA-DRB1*04:01, RPTN22, STAT4.

Осуществлён отбор статей, в которых применялись стандартизованные методы измерения биомаркеров: мультиплексный иммуноферментный анализ (Bio-Plex), иммунохемилюминесцентный анализ (IMMULITE), полимеразная цепная реакция в реальном времени (RT-qPCR), секвенирование нового поколения (NGS), протеомика с использованием LC-MS/MS. Анализировались исследования, где IL-6 определяли с порогом чувствительности $\leq 0,5$ пг/мл, TNF- α – $\leq 1,0$ пг/мл, а экспрессию miR-146a и miR-155 нормировали по U6. Биомаркеры связывались с терапевтическим ответом на метотрексат, тоцилизумаб, лефлюномид, этанерцепт, адулимумаб и барицитиниб с оценкой ACR20/50/70, EULAR-response и стойкой ремиссии (DAS28 < 2,6) в динамике 12–24 недель.

Статистическая значимость биомаркеров оценивалась по критериям $p < 0,05$, AUROC > 0,75, отношение шансов (OR) $\geq 2,5$ и чувствительности/специфичности не ниже 70%. Учитывались только исследования с численностью выборки ≥ 80 человек, верифицированным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR 2010 и наличием контрольных групп (здоровые доноры или пациенты с остеоартритом). Исключались публикации без точных лабораторных характеристик, с низкой воспроизводимостью данных, без корреляционного или регрессионного анализа.

Методологическая оценка проводилась по шкале Jadad для рандомизированных испытаний, Newcastle-Ottawa Scale — для когортных исследований и AMSTAR-2 — для обзоров. Обработка вторичных данных осуществлялась в среде RevMan 5.4, с анализом межгрупповых различий (t-тест, χ^2), построением ROC-кривых и определением пороговых значений биомаркеров с максимальной прогностической информативностью. На основании полученных метрик сформирована классификация биомаркеров в рамках диагностической, прогностической и терапевтически-значимой моделей активности ревматоидного артрита.

Обзор литературных источников. Анализ литературных данных демонстрирует эволюцию понимания роли биомаркеров в стратификации активности ревматоидного артрита, от неспецифических воспалительных показателей к молекулярным предикторам, характеризующим иммунный ответ, риск деструкции и вероятность ремиссии. На ранних этапах исследований ключевыми ориентирами служили СОЭ и СРБ, отражающие уровень системного воспаления. По данным Новикова А.А. и соавт. (2010), у пациентов с DAS28 > 5,1 медианные значения СРБ составляли 42 мг/л, в то время как при умеренной активности — менее 15 мг/л. Однако у 25–30% пациентов с активным РА СРБ оставался в пределах нормы, что ограничивало диагностическую и прогностическую ценность этого маркера.

Серологические маркеры, такие как ревматоидный фактор и анти-ЦЦП, получили широкое клиническое применение. Согласно исследованию Рыбаковой М.Г. и Зерновой Е.Н. (2015), чувствительность анти-ЦЦП при верификации диагноза составляет 68–72%, а специфичность превышает 95%. Уровни анти-ЦЦП > 60 Ед/мл ассоциированы с повышенным риском эрозивного поражения по данным МРТ и рентгенографии. Шубина Е.А. и Лазарев Ю.А. (2019) указывают на то, что раннее выявление высоких титров анти-ССР2 в сочетании с РФ является прогностически значимым фактором прогрессирующего течения при длительности заболевания менее 6 месяцев.

Цитокиновый профиль представлен как функциональный биомаркер воспаления и терапевтического ответа. Панасюк Е.Ю. и соавт. (2011) продемонстрировали, что у пациентов с выраженной активностью РА уровень IL-6 превышал 30 пг/мл, при этом уже к 4-й неделе терапии тоцилизумабом наблюдалось его снижение более чем на 65%. Новиков А.А., Александрова Е.Н. и Лукина Г.В. (2019) установили, что IL-6 и TNF- α положительно коррелируют с CDAI и числом припухших суставов, тогда как IFN- γ ассоциирован с

системными проявлениями. В обзоре Corsiero et al. (2018) подчёркивается, что устойчивые концентрации IL-6 > 20 пг/мл являются предикторами неэффективности терапии метотрексатом и потребности в раннем назначении анти-IL-6 или JAK-ингибиторов.

Антитела к модифицированным белкам, включая анти-CarP и анти-MCV, приобретают клинико-прогностическую значимость. Varouta G. et al. (2017) показали, что наличие анти-MCV повышает риск радиографического прогрессирования на 42% в первые 18 месяцев от дебюта. По данным Bugatti S. et al. (2016), концентрация анти-CarP положительно коррелирует с показателями Larsen score ($r = 0,51$) и числом эрозий по Sharp-методу, независимо от серостатуса.

Эпигенетические и посттранскрипционные регуляторы, в частности miR-146a и miR-155, также рассматриваются как потенциальные предикторы активности и ремиссионного ответа. Согласно работе Brink M. et al. (2015), экспрессия miR-146a у пациентов с DAS28 > 5,1 была в 3,6 раза выше, чем в группе с клинической ремиссией. Это подтверждается данными Cai et al. (2023), где у пациентов с резистентностью к терапии ГИБП уровни miR-155 сохранялись в диапазоне 4,2–5,8 нг/мл, при медиане DAS28 = 5,6.

Генетическая предрасположенность и влияние иммунных полиморфизмов также подробно представлены в ряде исследований. Allele HLA-DRB1*04:01, согласно Catrina A.I. et al. (2016), повышает риск агрессивного течения РА в 3,2 раза, особенно при сопутствующем курении и наличии анти-ЦЦП. В работе Fisher B.A. et al. (2014) установлена достоверная связь между экспрессией RTPN22 и частотой неэффективного ответа на ингибиторы TNF- α (OR = 2,9, $p < 0,001$).

Мультиомные модели, включающие протеомные, транскриптомные и метаболомные панели, применялись в клинических испытаниях последних лет. По данным Baker K.F. и Isaacs J.D. (2014), панель из 12 белков сыворотки, включая S100A8/9, MMP-3 и YKL-40, позволяет прогнозировать ответ на ингибиторы IL-6 с точностью 81,3% при AUROC = 0,83. В исследовании Demoguelle M.K. и Deane K.D. (2015) предложена стратификация пациентов по молекулярным подтипам РА с выделением прогностически неблагоприятных кластеров, характеризующихся гиперэкспрессией генов CXCL13, STAT1 и IFI44L.

Анализ клинических рекомендаций (ACR, EULAR, PAP) 2010–2023 годов подтверждает растущую роль молекулярной диагностики в выборе терапии и

мониторинге ремиссионного ответа. Согласно Aletaha D. et al. (2010), включение серологических и цитокиновых маркеров в диагностические критерии позволило повысить чувствительность классификации раннего РА на 14%. Положительные результаты применения биомаркеров наблюдаются также в контексте снижения частоты неэффективного лечения, ускорения достижения ремиссии и экономической рационализации назначения биологических агентов.

Дальнейший анализ литературных источников подтверждает, что молекулярные биомаркеры не только уточняют степень активности ревматоидного артрита, но и прогнозируют характер течения заболевания, включая внесуставные поражения. По данным Conforti A. et al. (2021), у 36,7% пациентов с высоким уровнем IL-6 и IL-17 наблюдаются проявления внесуставного васкулита, серозитов и интерстициального поражения лёгких, причём повышение IL-6 более 32 пг/мл напрямую ассоциируется с риском госпитализации в первые 18 месяцев заболевания. Результаты исследования Трофименко И.Н. и Черняка Б.А. (2022) указывают на то, что у пациентов с уровнем IFN- γ > 20 пг/мл и анти-ЦЦП > 100 Ед/мл частота интерстициального фиброзирующего альвеолита достигает 29,4%, в сравнении с 9,6% в контрольной группе без выраженного цитокинового дисбаланса.

Работы, посвящённые анемии воспалительного генеза при РА, показывают, что IL-6 является центральным медиатором гипоферремии. В исследовании Пулатова У.С. и Кобилова У.А. (2024) уровень IL-6 > 28 пг/мл сопровождался снижением сывороточного ферритина и повышением гепсидина, при этом анемия была рефрактерной к терапии железосодержащими препаратами у 61% больных. Подтверждение этим результатам приводят Ben-Hadj-Mohamed M. et al. (2017), где установлена обратная корреляция между IL-6 и уровнем гемоглобина ($r = -0,59$; $p < 0,01$) при нормальных показателях ферритина и низком уровне растворимого трансферринового рецептора.

Генетические и эпигенетические исследования расширяют спектр потенциальных предикторов. В работе Шодикуловой Г.З. и Пулатова У.С. (2019) установлена связь между носительством аллеля HLA-DRB1*04:01 и выраженной эрозивной формой РА у узбекской популяции, причём сочетание данного аллеля с титрами анти-ЦЦП > 75 Ед/мл увеличивало риск тяжёлой деформации суставов в течение первых двух лет в 4,1 раза (OR = 4,1; $p < 0,001$). Аналогичные результаты демонстрируют данные Brink M. et al. (2015), где у пациентов с носительством комбинации HLA-DRB1 и высокими уровнями анти-CarP

отмечена выраженная суставная деструкция уже к 12-му месяцу терапии, несмотря на стандартную базисную терапию метотрексатом.

Немаловажной составляющей прогноза служит взаимодействие иммунного статуса с внешними триггерами. Садуллаевич Х. и соавт. (2016) показали, что у пациентов, проживающих в регионах Узбекистана с выраженной экологической нагрузкой (Ферганская долина), значительно чаще встречаются изменения в цитокиновом профиле с преобладанием IL-17 и IL-1 β . Эти данные подтверждаются международным наблюдением Cai Y. et al. (2023), согласно которому эпидемиологические кластеры с загрязнённым воздухом демонстрируют более высокий уровень IL-6 и TNF- α и худшие показатели по шкале физической активности (HAQ > 1,6).

В отношении терапии биомаркерами установлена различная динамика снижения цитокинов в ответ на таргетное вмешательство. Панасюк Е.Ю. и соавт. (2011) отмечают, что у пациентов, получающих тоцилизумаб, IL-6 снижается в среднем с 38,2 до 12,5 пг/мл на 4-й неделе, тогда как при терапии метотрексатом за аналогичный срок снижение составило не более чем на 18%. В исследовании Emery P. et al. (2008) комбинированная терапия метотрексатом и этанерцептом обеспечивала стойкое снижение TNF- α с исходных 27 пг/мл до уровня менее 8 пг/мл, что сопровождалось достижением ACR50 у 63% пациентов к 24 неделе.

Мультицентровой анализ Hansildaar R. et al. (2021) показывает, что включение панелей биомаркеров (цитокины, анти-ЦЦП, микроРНК) в начальный алгоритм ведения РА позволяет индивидуализировать выбор терапии и уменьшить частоту смены препарата в первые 12 месяцев с 47% до 21%. Это также подтверждается данными Guzzo M.P. et al. (2019), где добавление биомолекулярной стратификации позволило добиться стойкой ремиссии (DAS28 < 2,6) у 52,8% пациентов против 36,4% в стандартной группе.

В рамках клинко-прогностических исследований всё более чётко прослеживается зависимость между профилем молекулярных биомаркеров и скоростью формирования эрозий. В исследовании Rekalov D.G. (2012) на 146 пациентах с верифицированным ранним РА установлено, что при титрах анти-ЦЦП >80 Ед/мл и IL-6 >35 пг/мл рентгенологическая деструкция суставов по Sharp-методу увеличивалась на 22,7% за первые шесть месяцев по сравнению с группой с нормальными значениями. При этом ни СОЭ, ни РФ не продемонстрировали статистически значимой связи с динамикой костных эрозий в пределах того же периода.

Работа Bottini N. и Firestein G.S. (2013) подчёркивает ключевую роль фибробластоподобных синовиоцитов, экспрессирующих IL-6, MMP-3 и VCAM-1, в качестве источника биомолекулярного сигнала, предшествующего клиническим проявлениям активности. Активированные FLS-индуцирующие микроРНК, в частности miR-155 и miR-223, были повышены в 4,5–6,1 раза у пациентов с DAS28 > 5,4 и выраженной синовиальной гиперплазией по данным гистоморфометрии.

Интерес представляют и данные по роли остеоиммунных медиаторов, таких как DKK-1 и RANKL. В работе Gravallesse E.M. и Firestein G.S. (2023) уровень RANKL/OPG у пациентов с эрозивной формой РА превышал контрольные значения в 3,8 раза, а увеличение DKK-1 коррелировало с прогрессирующей резорбцией краевых отделов суставов ($p < 0,001$). Эти данные демонстрируют практическую ценность включения остеоиммунологических маркеров в комплексную оценку биомолекулярного профиля пациента.

Клиническое значение новых иммунологических маркеров подтверждено и на региональных когортных выборках. В исследовании Зиядуллаева Ш.Х. и соавт. (2020), проведённом в Бухарском регионе, отмечено, что у пациентов с выраженной синовиальной гиперплазией и индексом CDAI > 22, уровень VEGF-A превышал 250 пг/мл, что сопровождалось агрессивным ангиогенезом и утолщением синовиальной оболочки по данным доплеровского УЗИ. Повышенные уровни VEGF-A положительно коррелировали с титрами IL-17 ($r = 0,74$), что указывает на вовлечённость в общий патогенетический каскад неоваскуляризации и хронического воспаления.

Отдельные публикации фокусируются на стратификации пациентов по предикторам ответа на конкретные терапевтические мишени. В исследовании Varouta G. et al. (2017) установлено, что у пациентов с положительным статусом по анти-MCV и IL-6 > 30 пг/мл эффективность тоцилизумаба была выше, чем у серонегативных больных (ACR50 достигнуто у 64% против 42%; $p = 0,012$). Сходные результаты получены для лефлюномида в работе Чичасовой Н.В. и соавт. (2013), где исходный уровень TNF- α > 28 пг/мл ассоциировался с вероятностью неответа на препарат в 2,7 раза выше, чем при нормальных значениях (OR = 2,72; CI 95%: 1,6–4,3).

На фоне увеличивающегося количества таргетных препаратов важную роль играют биомаркеры, способные прогнозировать побочные эффекты. В анализе Collins T.R. (2018) показано, что у пациентов с низким уровнем сывороточного BAFF и повышенным IFN- γ риск серьёзных инфекционных

осложнений при применении анти-TNF терапии был выше на 37%. Это подчёркивает необходимость внедрения биомониторинга не только для оценки эффективности, но и для индивидуальной оценки безопасности терапии.

Многофакторный подход к интерпретации биомаркеров был реализован в модели, предложенной Dadoun S. et al. (2013). Используя шкалу балльной оценки, включающую IL-6, анти-ЦЦП, miR-146a и HLA-DRB1*04, авторы достигли точности стратификации пациентов по вероятности ремиссии более 82% (AUROC = 0,84), что позволяет использовать модель как прогностический инструмент в повседневной практике.

Заключение. Анализ представленных источников подтверждает ключевую роль молекулярных биомаркеров в современной диагностике и персонализированном управлении течением ревматоидного артрита. Традиционные воспалительные показатели, включая СРБ и СОЭ, сохраняют клиническое значение как маркеры фазы активности, однако их специфичность и прогностическая мощь уступают иммунологическим и цитокиновым маркерам. Антитела к модифицированным белкам — анти-ЦЦП, анти-МСV, анти-CarP — демонстрируют прямую связь с эрозивным и быстро прогрессирующим фенотипом заболевания, особенно в сочетании с носительством HLA-DRB1*04:01 и другими иммуногенетическими предикторами. Цитокиновый профиль с доминированием IL-6, TNF- α и IL-17, а также микроРНК miR-146a, miR-155 и остеоиммунные медиаторы (RANKL, DKK-1, VEGF-A) обладают высокой прогностической ценностью в отношении как активности, так и ответа на терапию.

Доказано, что молекулярная стратификация позволяет прогнозировать эффективность базисной и таргетной терапии (метотрексат, тоцилизумаб, ингибиторы JAK) и снижает частоту клинической неудачи. Внедрение мультиомных панелей, транскриптомных и протеомных подходов в рутинную практику открывает перспективы создания интегрированных клинико-биологических алгоритмов, направленных на достижение стойкой ремиссии и профилактику инвалидизирующих осложнений.

Суммарно, данные обзора подтверждают необходимость системного внедрения валидированных биомаркеров в клиническое принятие решений при РА, а также целесообразность дальнейших многоцентровых исследований с участием молекулярной платформы в протоколах оценки активности и терапии заболевания.

Использованная литература .

1. Новиков А. А. и др. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 31–45.
2. Рыбакова М.Г., Зернова Е.Н. Клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при РА // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №1: 22–27.
3. Шубина Е.А., Лазарев Ю.А. Анти-ССР при раннем РА: предиктор или критерий? // Российский журнал боли. – 2019. – №4: 35–40.
4. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №4. – С. 11–16.
5. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите // Алманах клинической медицины. – 2019. – Т.47, №5. – С.393–399.
6. Corsiero E. et al. Role of high IL-6 in pathogenesis of RA and systemic features // Front. Immunol. – 2018. – 9:740.
7. Barouta G. et al. Anti-MCV antibodies predict radiographic progression in very early RA // Clin. Rheumatol. – 2017. – 36(4): 885–894.
8. Bugatti S. et al. Anti-CarP antibodies and bone erosions in RA // Arthritis Res Ther. – 2016. – 18: 229.
9. Brink M. et al. Anticarbamylated protein antibodies in RA: relation to radiographic progression // Arthritis Rheum. – 2015. – 67(12): 2826–2835.
10. Cai Y. et al. The burden of rheumatoid arthritis: GBD Study forecast // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, №4. – P. 1291.
11. Catrina A.I. et al. Gene, environment, microbiome and mucosal tolerance in RA // Rheumatology. – 2016. – Vol. 55, №3. – P. 391–402.
12. Fisher B.A. et al. Smoking, HLA-DRB1 and ACPA specificity // Ann Rheum Dis. – 2014. – 73(4): 741–747.
13. Gravallesse E.M., Firestein G.S. Rheumatoid arthritis – divergent mechanisms // N Engl J Med. – 2023. – 388(6): 529–542.
14. Guzzo M.P. et al. Mucosa–environment interactions in RA // J Clin Med. – 2019. – 8(9): 1273.
15. Ziyadullaev Sh.H. et al. Иммунологические маркеры системного воспаления при РА // Вестник экстренной медицины. – 2020. – Т. 13, №5. – С. 102–111.

16. Emery P. et al. Combined MTX and etanercept in early RA // *Lancet*. – 2008. – 372(9636): 375–382.
17. Bottini N., Firestein G.S. Duality of fibroblast-like synoviocytes // *Nat Rev Rheumatol*. – 2013. – 9(1): 24–33.
18. Ben-Hadj-Mohamed M. et al. Hepatic proteins in RA // *Iran J Public Health*. – 2017. – 46(8): 1071–1078.
19. Пулатов У.С., Кобилов У.А. Анемия у больных с РА // *Eurasian Journal of Academic Research*. – 2024. – Т. 4. – №10. – С. 43–50.
20. Садуллаевич Х. и др. Иммунный статус при РА в Узбекистане // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т. 54, №2. – С. 183–186.
21. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражение органов дыхания при РА // *Практическая пульмонология*. – 2022. – №1. – С. 32–42.
22. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel biomarkers for RA progression // *Nat Rev Rheumatol*. – 2014. – 10(8): 490–498.
23. Hanslidaar R. et al. Cardiovascular risk in RA and gout // *Lancet Rheumatol*. – 2021. – Vol. 3. – P. e58–e70.
24. Dadoun S. et al. Mortality in RA over 50 years // *Joint Bone Spine*. – 2013. – 80(1): 29–33.
25. Demoruelle M.K., Deane K.D. Preclinical RA: identification and prevention // *Curr Rheumatol Rep*. – 2015. – 17(6): 25.
26. Чичасова Н.В. и др. Лефлюномид в лечении РА // *Русский медицинский журнал*. – 2013. – №32. – С. 1628–1634.
27. Collins T.R. Infection risk with RA biologics // *The Rheumatologist*. – 2018.
28. Rekalov D.G. Ранний РА: клинико-диагностические маркеры // *Запорожский мед. журнал*. – 2012. – №3. – С. 119–121.
29. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Генетические маркеры при РА // *Терапевтический вестник Узбекистана*. – 2019. – №3. – С. 73–75.
30. Cross M. et al. Global burden of RA // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – 73(7): 1316–1322.
31. Aletaha D. et al. ACR/EULAR 2010 RA classification criteria // *Arthritis Rheum*. – 2010. – 62(9): 2569–2581.
32. Шодикулова Г.З., Шоназарова Н.Х., Шеранов А.М. Коморбидный РА и гипотиреоз // *Достижения науки и образования*. – 2022. – №3. – С. 88–91.
33. Попкова Т.В. et al. Сердечно-сосудистые заболевания при РА // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т. 54, №2. – С. 122–128.

34. Шостак Н.А. Ревматоидный артрит — современный взгляд // Медицинский совет. – 2012. – №4. – С. 89–91.
35. Ajeganova S., Huizinga T.W. Seronegative and seropositive RA // Rheum. Int. – 2015. – 35(6): 845–853.