

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА И ЛЕФЛУНОМИДА У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В УСЛОВИЯХ ТЩАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ, ОСНОВАННОГО НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ «TREAT TO TARGET»

С.Б. БЕКМУРОДЗОДА, К.О. ШАРИФОВ, М.М. МАДЖОНОВА, Ё.У. САИДОВ, Х.Р. МАХМУДОВ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** изучить и оценить в сравнительном аспекте эффективность метотрексата (МТ) и лефлуномида (ЛЕФ) у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА), имеющих индикаторы неблагоприятного прогноза, в рамках стратегии «Treat to target – T2T».

**Материал и методы:** проведены мониторинг и сравнительная оценка эффективности терапии современных базисных противовоспалительных препаратов у 104 пациентов с активным РА, которые в зависимости от характера проводимой терапии были рандомизированы и распределены на три группы: I (n=34) – группа методжекта (МТЖ), II (n=36) – группа МТ и III (n=34) – группа ЛЕФ.

**Результаты:** на фоне терапии МТЖ, МТ и ЛЕФ у обследованных пациентов наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05-0,001$ ) снижение как клинико-лабораторных показателей активности РА, так и уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа – ФНО $\alpha$ , интерлейкин-6 – ИЛ-6), положительные результаты которых наиболее ярко были представлены у больных группы МТЖ. К моменту завершения исследования (через 12 месяцев) у большинства пациентов достигнута конечная цель терапии – состояние низкой активности заболевания/ремиссии – и этот показатель по I, II и III группам составил 78,2%, 73,1% и 44% соответственно.

**Заключение:** результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительном профиле эффективности/переносимости МТЖ, МТ и ЛЕФ в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля, основанном на принципах стратегии T2T.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, методжект, метотрексат, лефлуномид, лечение, стратегия «Treat to target».

**Для цитирования:** Бекмуродзода СБ, Шарифов КО, Маджонова ММ, Саидов ЁУ, Махмудов ХР. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанного на принципах стратегии «Treat to target». *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):426-31. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-426-431>.

## COMPARATIVE ANALYSIS AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF METHOTREXATE AND LEFLUNOMIDE IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE CONDITIONS OF CAREFUL CONTROL BASED ON PRINCIPLES OF «TREAT TO TARGET» STRATEGY

S.B. BEKMURDZODA, K.O. SHARIFOV, M.M. MADZHONOVA, YO.U. SAIDOV, KH.R. MAKHMUDOV

Department of Propedeutics of Internal Medicine, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** To study and evaluate in a comparative aspect the effectiveness of methotrexate (MT) and leflunomide (LEF) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) who have indicators of adverse «Treat to target – T2T» strategy.

**Methods:** Monitoring and comparative evaluation of the effectiveness of therapy of modern basic anti-inflammatory drugs in 104 patients with active RA, which, depending on the character of the therapy was randomized and divided into three groups: I (n=34) – Metoject group (MTJ), II (n=36) – MT group and III (n=34) – LEF group.

**Results:** Against the background of the therapy of MTJ, MT and LEF, the patients surveyed showed a statistically significant decrease in both clinical-laboratory activity indicators of RA and the level of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha – TNF $\alpha$ , interleukin-6 – IL-6), the positive results of which were most vividly represented in patients of the MTJ group. By the time the study is completed (after 12 months), most patients have achieved the ultimate goal of therapy – a state of low disease activity/remission – and this figure, for I, II and III groups consisted of 78.2%, 73.1% and 44% respectively.

**Conclusions:** The results of the study show a satisfactory performance/tolerability profile of MTJ, MT and LEF in an intensive mode in conditions of close scrutiny based on T2T strategy.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, metoject, methotrexate, leflunomide, treatment, T2T strategy.

**For citation:** Bekmurdzoda SB, Sharifov KO, Madzhonova MM, Saidov YoU, Makhmudov KhR. Sravnitel'nyy analiz i otsenka effektivnosti primeneniya metotreksata i leflunomida u bol'nykh aktivnym revmatoidnym artritom v usloviyakh tshchatel'nogo kontrolya, osnovannogo na printsipakh strategii «Treat to target» [Comparative analysis and evaluation of the effectiveness of methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis in the conditions of careful control based on principles of «Treat to target» strategy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):426-31. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-426-431>.

### ВВЕДЕНИЕ

В современной ревматологии одним из важнейших и общепризнанных принципов фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), основанной на стратегии T2T, является раннее

эффективное и более агрессивное лечение заболевания с широким применением современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), прежде всего – инъекционной формы метотрексата (МТ) – методжекта (МТЖ) – и лефлуномида (ЛЕФ),

а также различных классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1-4].

Стратегия «Лечение до достижения цели» (Т2Т), основанная на достижениях научного прогресса и многочисленных результатах лечения больных с РА, получила широкое распространение в медицинской практике по всему миру [5-8]. В этой связи, активное внедрение в практическую ревматологию рекомендаций стратегии Т2Т является актуальной задачей. Однако на сегодняшний день в литературе можно встретить единичные данные о применении основных принципов и рекомендации новой стратегии в клинической практике [9-11]. Несмотря на указанный факт, большинство учёных отмечает большую значимость применения стратегии Т2Т и необходимость её полного изучения с проведением сравнительного анализа с классическими способами лечения пациентов с РА [6, 9, 10, 12].

В контексте имплементации основных принципов стратегии Т2Т в практическую ревматологию большинство исследователей рассматривает МТ и ЛЕФ в качестве препаратов «первого ряда», и данное утверждение нашло своё отражение в рекомендациях American College of Rheumatology (ACR), European League Against Rheumatism (EULAR) и Ассоциации ревматологов РФ [4, 13]. Наряду с этим, некоторые аспекты лечения пациентов с РА по данной стратегии, в частности, отличительные особенности при использовании МТ и ЛЕФ, остаются не до конца решёнными и, по-прежнему, являются объектом интенсивного изучения современных исследователей.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и сравнительно оценить эффективность МТ и ЛЕФ у пациентов с активным РА, имеющих индикаторы неблагоприятного прогноза, в рамках стратегии Т2Т.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 104 больных с достоверным активным ранним (по критериям ACR/EULAR, 2010 г.; n=25) и развёрнутым РА (по критериям ACR, 1987; n=79). Все пациенты были рандомизированы и распределены на 3 группы:

- I группа (n=34) – пациенты, которым в виде первого базисного противовоспалительного препарата подкожно применялся методжент (МТЖ, MEDAC, Германия) при начальной дозировке 10 мг еженедельно с интенсивным повышением дозировки до 20-25 мг в неделю;
- II группа (n=36) – пациенты, у которых метотрексат назначался перорально при начальной дозировке 7,5 мг

в неделю с аналогичным повышением дозировки до 20-25 мг в неделю;

- III группа (n=34) – больные, у которых первым базисным противовоспалительным препаратом являлся генерик ЛЕФ – багеда (Турция), который назначался по традиционной схеме: по 100 мг в день в течение 3 суток, после чего дозировку повышали до 20 мг в день.

Клиническая характеристика больных с РА и данные их иммунологического исследования приведены в табл. 1.

Среди пациентов с ревматоидным артритом преобладали женщины с положительными результатами серологического исследования на ревмофакторы (РФ) и по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Следует отметить, что у данных пациентов ещё до начала лечения наблюдалась умеренная либо повышенная интенсивность ревматоидного артрита, соответствующего по рентгенологическим данным II и III стадиям, II функциональному классу (ФК), при этом отмечалось умеренное нарушение жизнедеятельности. Исследуемые группы были сопоставимы по всем клинико-лабораторным и инструментальным характеристикам заболевания.

В рамках протокола данного исследования, помимо стандартных клинико-лабораторных методов, с целью иммунологического мониторинга, проводилось изучение следующих биомаркёров:

- уровня РФ и АЦЦП;
- содержания провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) интерлейкина-6 (ИЛ-6);
- концентрации С-реактивного белка (СРБ);
- параметров гуморального (концентрация IgA, IgM, IgG) и клеточного (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) иммунитета.

Клинико-лабораторные показатели (число болезненных и воспалённых суставов (ЧБС, ЧВС), СОЭ, СРБ) активности РА и иммунологические параметры крови анализировались и оценивались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), затем – на фоне проводимой терапии каждые 3 месяца (через 3, 6 и 12 месяцев). Основными инструментами с целью мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии являлись: индекс Disease Activity Score (DAS28) и современные упрощённые индексы активности РА – Clinical Disease Activity Index (CDAI) и Simple Disease Activity Index (SDAI) [14, 15].

Через 3 месяца от момента начала терапии все пациенты были распределены на две группы в зависимости от результатов лечения. В первую группу были отнесены пациенты с положительными результатами терапии препаратами МТЖ, МТ и ЛЕФ; при этом, лечение продолжалось дальше. Во вторую группу во-

**Таблица 1** Клинические показатели у больных с РА до начала лечения, (Me [25q; 75q])

Показатель	I (n=34)	II (n=36)	III (n=34)
Мужчины, n (%)	5 (14,7)	6 (16,6)	7 (20,5)
Женщины, n (%)	29 (85,3)	30 (83,4)	27 (79,5)
Возраст, годы	56,4 [24; 66]	52,5 [22; 63]	52,2 [22; 58]
ФК (I/II/III/IV), %	4,1/18,3/9,3/1,6	3,9/19,8/10,1/1,7	3,8/17,5/8,3/1,5
IgM РФ+, n (%)	29 (85,3)	27 (74,8)	30 (88,2)
АЦЦП+, n (%)	33 (91,4)	31 (85,9)	29 (85,3)
DAS28, баллы	5,7 [4,2; 7,1]	5,1 [3,9; 6,4]	5,5 [4,4; 5,8]
SDAI, баллы	30,6 [16,8; 42,3]	29,8 [17,4; 40,2]	29,4 [14,6; 38,9]
CDAI, баллы	26,8 [14,7; 36,4]	24,2 [13,6; 35,8]	24,6 [15,1; 34,6]
Степень активности РА (II/III), n (%)	14 (41,2)/20 (58,8)	12 (33,4)/24 (66,6)	15 (44,1)/19 (55,9)

**Таблица 2** Динамика уровней провоспалительных цитокинов и других иммунологических параметров у больных I группы (Ме [25q; 75q], n=34)

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	p
ФНО-α, пг/мл	5,3 [4,7; 5,8]	2,6 [2,4; 3,4]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	6,6 [6,1; 7,5]	2,1 [2,0; 2,5]	<0,001
CD4 <sup>+</sup> , %	248,4 [232,3; 254,3]	204,6 [198,6; 220,6]	<0,001
CD8 <sup>+</sup> , %	162,4 [148,2; 166,8]	124,2 [118,8; 134,3]	<0,001
Ig A, мг/%	1525,6 [1488,3; 1538,7]	1404,3 [1394,5; 1430,2]	<0,001
Ig M, мг/%	45,8 [39,2; 48,6]	28,7 [26,4; 38,4]	<0,001
Ig G, мг/%	28,5 [22,4; 29,2]	18,6 [16,5; 22,4]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между исходными данными и спустя 12 месяцев (по Т-критерию Вилкоксона)

шли больные с отрицательными результатами проводимой терапии, в этом случае в схему лечения добавлялся второй БПВП – плаквенил в дозе 0,2 г в сутки.

Наряду с приёмом БПВП, все больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты в общепринятых терапевтических дозах, а определённая часть больных (17,3%) – глюкокортикоиды в дозе >10 мг/сутки в пересчёте на преднизолон. В первые 1,5-2 недели все обследованные пациенты проходили полный курс обучения в рамках школы здоровья «Ревматоидный артрит».

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. По причине отличия распределения от нормального, полученные данные были описаны в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха [25q; 75q]. Для оценки статистической значимости различий показателей между двумя зависимыми группами использовали Т-критерий Вилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что в первые 3 месяца терапии все три исследуемые схемы с применением МТЖ, МТ и ЛЕФ у пациентов I, II и III групп демонстрировали статистически значимое (p<0,05-0,001) снижение общепринятых клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА (ЧБС, ЧВС, СОЭ и СРБ). Полученная положительная динамика вышеперечисленных показателей активности РА сохранялась в течение всего последующего периода наблюдения. В момент завершения исследования (через 12 месяцев) положительные сдвиги изучаемых показателей активности РА наиболее ярко были представлены у пациентов I группы (МТЖ) по сравнению с больными

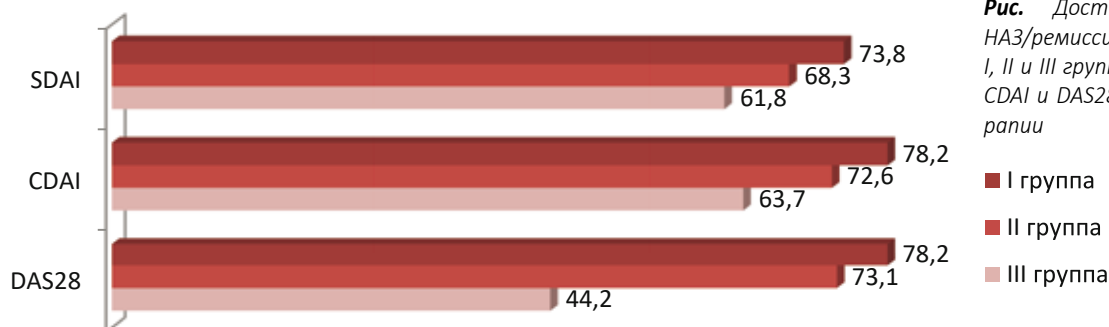
II (МТ) и III (ЛЕФ) групп, что согласуется с данными современных исследователей [9, 10, 16].

С учётом ключевой роли таких провоспалительных цитокинов, как ФНОα и ИЛ-6 в патогенезе РА, в процессе активной контролируемой терапии пациентов I группы нам особенно важным представлялось изучить и оценить влияние МТЖ на уровни указанных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) и ряд показателей гуморального и клеточного иммунитета (IgA, IgM, IgG, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) (табл. 2).

Исходно у обследованных больных уровни как ФНО-α и ИЛ-6, так и всех изучаемых параметров гуморального и клеточного иммунитета статистически значимо (p<0,05-0,001) превышали нормальные значения.

В момент завершения исследования (через 12 месяцев) на фоне монотерапии МТЖ и у части пациентов (n=16) в сочетании с плаквенилом было установлено статистически значимое (p<0,05-0,001) снижение уровня практически всех изучаемых иммунологических параметров. Полученные результаты и данные литературы показывают, что МТЖ, наряду с собственной противовоспалительной активностью [9, 11, 17], о чём свидетельствует достоверное снижение клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА в первые 3 месяцев терапии, демонстрирует и достаточно выраженную иммуносупрессивную эффективность [11, 17, 18].

Следующими объектами анализа и оценки у пациентов I, II и III групп являлись оценка динамики общей активности РА на фоне проводимой терапии по индексам SDAI, CDAI и DAS28. Результаты анализа и оценки динамики общей активности РА по указанным индексам на фоне активной противовоспалительной терапии показали, что в момент завершения исследования (через 12 месяцев) у подавляющего большинства пациентов во всех трёх группах значение индексов SDAI (73,8%, 68,3% и 61,8% соответственно), CDAI (78,2%, 72,6% и 63,7% соответственно) и DAS28 (78,2%, 73,1% и 44,2% соответственно), было эквивалент-



**Рис.** Достижение состояния НАЗ/ремиссия (%) у пациентов I, II и III групп по индексам SDAI, CDAI и DAS28 к 12 месяцам терапии

но состоянию низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии (рис.).

Итоговые результаты настоящего исследования и данные литературы [4, 9, 10, 12, 16] показывают, что суммарная частота достижения состояния ремиссии в момент завершения исследования была значительно выше у пациентов I группы (47,1%) по сравнению с пациентами II (36,6%) и III (26,5%) групп.

У пациентов I, II и III групп на фоне комбинированной терапии МТЖ, МТ и ЛЕФ в сочетании с плаквенилом к 12 месяцам терапии нами было зарегистрировано заметное увеличение количества больных, достигших состояния НАЗ – 32,3%, 30,5% и 26,4% соответственно. Подобные результаты ранее получены и другими исследователями [6, 10, 16]. В связи с малодоступностью ГИБП пациентам с активным РА дополнительное применение

второго БВП (плаквенила) является своего рода альтернативным способом лечения рефрактерных форм заболевания, что согласуется с данными других исследований [5, 9, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты указывают на достаточную эффективность препаратов МТЖ, МТ и ЛЕФ, их хорошую переносимость при интенсивном режиме использования в условиях тщательного контроля, основанного на принципах стратегии Т2Т, что у большинства пациентов способствовало достижению конечной цели стратегии Т2Т – состояния НАЗ/ремиссия. При этом, пациенты принимавшие МТЖ, особенно в ранних стадиях РА, имеют более высокие шансы достигнуть конечной цели стратегии Т2Т.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>.
2. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2):79-86. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>.
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
4. Чичасова НВ. Оценка эффективности и переносимости Лефлуномида (Элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):466-73. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-466-473>
5. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2015;9(1):84-92. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>.
6. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом. *Медицинский совет*. 2017;17:92-100. Available from: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-92-100>.
7. Wabe N, Sorich MJ, Wechalekar MD, Cleland LG, McWilliams L, Lee A, et al. Characterising deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: the first three years. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:48. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0562-0>.
8. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown EM, Fraenkel L. Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis? *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):775-82. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.38323>.
9. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГИ, Лукина ГВ, Канонирова МА, и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):138-44. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144>.
10. Махмудов ХР, Саидов ЁУ. Стратегия «Лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита. *Вестник Авиценны*. 2015;4:126-32.
11. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Насонов Е.Л. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):254-62. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-254-62>.

## REFERENCES

1. Nasonov EL. Problemy immunopatologii revmatoidnogo artrita: evolyutsiya bolezni [Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):277-94. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>.
2. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2):79-86. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>.
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
4. Chichasova NV. Otsenka effektivnosti i perenosimosti Leflunomida (Elafra) u bol'nykh revmatoidnym artritom po dannym otkrytogo mnogotsentrovogo issledovaniya [Evaluation of the efficacy and tolerability of leflunomide (Elafra) in patients with rheumatoid arthritis according to the data of an open-label multicenter study]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):466-73. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-466-473>.
5. Karateev DE. Ostrye voprosy strategii lecheniya revmatoidnogo artrita [Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015; 9(1): 84-92. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>.
6. Karateev DE, Luchikhina EL. Sovremennye principy vedeniya bol'nykh s revmatoidnym artritom [Modern principles of management of patients with rheumatoid arthritis]. *Meditsinskiy sovet*. 2017;17:92-100. Available from: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-92-100>.
7. Wabe N, Sorich MJ, Wechalekar MD, Cleland LG, McWilliams L, Lee A, et al. Characterising deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: the first three years. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:48. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0562-0>.
8. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown EM, Fraenkel L. Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis? *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):775-82. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.38323>.
9. Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GI, Lukina GV, Kanonirova MA, i dr. Primenenie podkozhnoy formy metotreksata dlya lecheniya bol'nykh aktivnym revmatoidnym artritom (issledovanie REMARKA) [Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: the REMARKA trial]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):138-44. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144>.
10. Makhmudov KhR, Saidov YoU. Strategiya «Lechenie do dostizheniya tseli» v terapii revmatoidnogo artrita [Strategy "Treat to target" in the therapy of rheumatoid arthritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;4:126-32.
11. Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, Luchikhina EL, Nasonov EL. Dinamika urovney tsitokinov na fone terapii metotreksatom i adalimumabom u patsientov s rannim revmatoidnym artritom (issledovanie REMARKA) [Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARKA study)].



12. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ, Горбунова ЮН, Маркелова ЕИ, и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):164-70. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-164-170>.
13. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):138-50. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-138-150>.
14. Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. *Современная ревматология*. 2014;8(2):4-9.
15. Futó G, Somogyi A, Szekanecz Z. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):623-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2559-5>.
16. Федоренко ЕВ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ. Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):162-8. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-162-168>.
17. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-33. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433>.
18. Махмудов ХР, Саидов ЕУ, Зубайдов РН. Оценка эффективности применения Метотрексата у больных с ревматоидным артритом в свете имплементации стратегии «treat to target» в реальной клинической практике. *Вестник Авиценны*. 2015;3:77-82.
19. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):254-62. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-254-62>.
20. Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, Gorbunova YuN, Markelova EI, et al. Dinamika lipidnykh parametrov krovi u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom na fone protivorevmaticheskoy terapii, provodimoy po printsipu «Lechenie do dostizheniya tseli» (po dannym 18-mesyachnogo nablyudeniya) [Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: according to 18-month follow-up findings]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):164-70. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-164-170>.
21. Nasonov EL. Rekomendatsii EULAR po diagnostike i lecheniyu rannego artrita: 2016 [The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(2):138-50. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-138-150>.
22. Olyunin YuA. Otsenka aktivnosti zabolevaniya pri revmatoidnom artrite: rekomendatsii i praktika [Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2014;8(2):4-9.
23. Futó G, Somogyi A, Szekanecz Z. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):623-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2559-5>.
24. Fedorenko EV, Lukina GV, Sigidin YaA, Luchikhina EL, Karateev DE. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' sovremennykh metodov terapii rannego revmatoidnogo artrita [Comparative efficiency and tolerability of current therapies for early rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):162-8. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-162-168>.
25. Nasonov EL. Metotreksat pri revmatoidnom artrite – 2015: novye fakty i idei [Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):421-33. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433>.
26. Makhmudov KhR, Saidov YoU, Zubaydov RN. Otsenka effektivnosti primeneniya Metotrexata u bol'nykh s revmatoidnym artritom v svete implementatsii strategii "treat to target" v real'noy klinicheskoy praktike [Evaluation of methotrexate use for patients with rheumatoid arthritis during implementation of "Treat to Target" strategy in real clinical practice]. *Vestnik Avicenna [Avicenna Bulletin]*. 2015;3:77-82.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бекмуродзода Султон Бегмурод**, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
Author ID: 1041134  
SPIN-код: 9530-8549  
E-mail: bekmuroids@mail.ru

**Шарифов Кувватали Орифович**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

**Маджонова Махваш Мирзоалиевна**, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

**Саидов Ёр Умарович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
Author ID: 844625  
SPIN-код: 1842-1931  
E-mail: erumarovich@mail.ru

**Махмудов Хайём Рузиевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
Author ID: 720314  
SPIN-код: 1025-4700  
E-mail: mahmudovkh@yandex.ru

## AUTHOR INFORMATION

**Bekmuroidzoda Sul-ton Begmuroid**, Applicant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University  
Author ID: 1041134  
SPIN: 9530-8549  
E-mail: bekmuroids@mail.ru

**Sharifov Kuvvatoli Orifovich**, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

**Madjhonova Makhvash Mirzoalievna**, Applicant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

**Saidov Yor Umarovich**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University  
Author ID: 844625  
SPIN: 1842-1931  
E-mail: erumarovich@mail.ru

**Makhmudov Khayom Ruziboevich**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University  
Author ID: 720314  
SPIN: 1025-4700  
E-mail: mahmudovkh@yandex.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

✉ **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

**Саидов Ёр Умарович**

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139

Тел.: +992 (918) 694819

E-mail: erumarovich@mail.ru

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: БСБ, СЁУ

Сбор материала: ШКО, МММ, МХР

Статистическая обработка данных: ШКО, МММ

Анализ полученных данных: БСБ, СЁУ, МХР

Подготовка текста: БСБ, МХР

Редактирование: СЁУ

Общая ответственность: СЁУ

*Поступила*

*02.05.2019*

*Принята в печать*

*26.09.2019*

**Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

✉ **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**

**Saidov Yor Umarovich**

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139

Tel.: +992 (918) 694819

E-mail: erumarovich@mail.ru

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conception and design: BSB, SYoU

Data collection: ShKO, MMM, MKhR

Statistical analysis: ShKO, MMM

Analysis and interpretation: BSB, SYoU, MKhR

Writing the article: BSB, MKhR

Critical revision of the article: SYoU

Overall responsibility: SYoU

*Submitted*

*02.05.2019*

*Accepted*

*26.09.2019*