

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА rs2476601 ГЕНА RPTN22 С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЦИТОКИНОВЫМ ПРОФИЛЕМ, АКТИВНОСТЬЮ И СТРУКТУРНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ СУСТАВОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

М. Б. Рахимова, Х. С. Ахмедов, Ф. И. Халметова, С. Н. Буранова

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: ревматоидный артрит, RPTN22, rs2476601, интерлейкин-6, интерлейкин-17.

Таянч сўзлар: ревматоид артрит, RPTN22, rs2476601, интерлейкин-6, интерлейкин-17.

Key words: rheumatoid arthritis, RPTN22, rs2476601, interleukin-6, interleukin-17.

Цель. Изучить связь полиморфизма rs2476601 (C1858T) гена RPTN22 с провоспалительными цитокинами ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17, клиническими индексами активности, функциональными ограничениями и рентгенологическим повреждением суставов у больных ревматоидным артритом (РА) различных стадий. Материалы и методы. В исследование были включены 200 больных РА, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010, и 30 практически здоровых лиц. Пациенты распределены на группы ранней ($n=60$), развёрнутой ($n=80$) и поздней ($n=60$) стадий. Активность оценивали по DAS28-СРБ, SDAI и CDAI, функциональный статус - по HAQ-DI. Сывороточные уровни ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 определяли методом ИФА. Генотипирование rs2476601 выполняли секвенированием фрагмента RPTN22. Заключение. Гомозиготный вариантный генотип TT rs2476601 RPTN22 характеризует провоспалительный и структурно-деструктивный фенотип РА. Его высокая вариабельность среди больных с развёрнутой и поздней стадиями сочетается с повышением ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17, высокой активностью и выраженным рентгенологическим повреждением суставов.

РЕВМАТОИД АРТРИТДА RPTN22 ГЕНИ rs2476601 ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЯЛЛИГЛАНИШИ ОЛДИ ЦИТОКИНЛАР, КАСАЛЛИК ФАОЛЛИГИ ВА БЎГИМЛАРНИНГ ТУЗИЛМАВИЙ ШИКАСТЛАНИШИ БИЛАН ЎЗГАРМОҚЛИКЛИГИ

М. Б. Рахимова, Х. С. Ахмедов, Ф. И. Халметова, С. Н. Буранова

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Тадқиқот мақсади. Ревматоид артритнинг (РА) турли босқичларидаги беморларда RPTN22 генининг rs2476601 (C1858T) полиморфизми билан яллиғланишни кўзгатувчи ситокинлар – ҲНФ- α , ИЛ-6 ва ИЛ-17, клиник фаоллик индекслари, функционал чекланишлар ҳамда бўғимларнинг рентгенологик шикастланиши ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш. Материаллар ва услублар. Тадқиқотга ACR/EULAR 2010 мезонларига мос келувчи 200 нафар РА билан оғирган бемор ва 30 нафар амалий соғлом шахс жалб этилди. Беморлар касалликнинг эрта ($n=60$), авж олган ($n=80$) ва кечки ($n=60$) босқичларига кўра гуруҳларга ажратилди. Касаллик фаоллиги DAS28-CRB, SDAI ва CDAI, функционал ҳолат эса HAQ-DI бўйича баҳоланди. Қон зардобидидаги ҲНФ- α , ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари ИФА усули ёрдамида аниқланди. rs2476601 генотиплаш RPTN22 фрагментини секвенирлаш орқали амалга оширилди. Хулоса. RPTN22 генининг rs2476601 гомозигот вариантли TT генотипи РАнинг яллиғланишни кўзгатувчи ва структуравий-деструктив фенотипини ифодалайди. Унинг авж олган ва кечки босқичлардаги беморлар орасида юқори ўзгарувчанлиги ҲНФ- α , ИЛ-6 ва ИЛ-17 микдорининг ортishi, юқори клиник фаоллик ҳамда бўғимларнинг яққол рентгенологик шикастланиши билан бирга кузатилади.

RPTN22 RS2476601 POLYMORPHISM AS A GENETIC FACTOR ASSOCIATED WITH CYTOKINE DYSREGULATION, CLINICAL ACTIVITY AND JOINT DAMAGE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

М. B. Rakhimova, Kh. S. Akhmedov, F. I. Khalmetova, S. N. Buranova

Tashkent state medical university, Tashkent, Uzbekistan

Purpose. To study the association of the rs2476601 (C1858T) polymorphism of the PTPN22 gene with the pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-6, and IL-17, clinical activity indices, functional limitations, and radiographic joint damage in patients with different stages of rheumatoid arthritis (RA). Materials and methods. The study included 200 patients with RA who met the 2010 ACR/EULAR criteria, and 30 apparently healthy individuals. The patients were divided into early ($n=60$), established ($n=80$), and late-stage ($n=60$) groups. Disease activity was assessed using DAS28-CRP, SDAI, and CDAI, and functional status was evaluated using the HAQ-DI. Serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-17 were determined by ELISA. Genotyping of rs2476601 was performed by sequencing a fragment of the PTPN22 gene. Conclusion. The homozygous variant TT genotype of rs2476601 in the PTPN22 gene is characteristic of a pro-inflammatory and structurally destructive RA phenotype. Its high frequency in patients with established and late-stage RA is associated with elevated levels of TNF- α , IL-6, and IL-17, high disease activity and severe radiographic joint damage.

Введение. Ревматоидный артрит представляет собой хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, при котором персистирующий синовит приводит к повреждению хряща, субхондральной кости, связочного аппарата и постепенной утрате функции суставов. Современная стратегия ведения РА основана на ранней диагностике, объективной оценке активности и достижении ремиссии или низкой активности заболевания [1, 2]. Не-

смотря на применение базисных и таргетных препаратов, у части пациентов сохраняется агрессивный фенотип с высокой активностью и ускоренным формированием эрозивных изменений.

Ключевыми медиаторами воспалительного каскада при РА являются ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17. ФНО- α активирует эндотелий, макрофаги и синовиальные фибробласты, усиливает экспрессию молекул адгезии и стимулирует продукцию других цитокинов. ИЛ-6 участвует в системном острофазовом ответе, дифференцировке В-лимфоцитов и формировании анемии хронического воспаления. ИЛ-17, продуцируемый преимущественно Th17-клетками, усиливает синтез хемокинов и матриксных металлопротеиназ, способствует рекрутированию нейтрофилов и активации остеокластогенеза [3-5].

Ген RTPN22 кодирует лимфоидную тирозинфосфатазу LYP, участвующую в регуляции сигнальных путей Т- и В-лимфоцитов. Полиморфизм rs2476601 представляет собой замену С>Т в позиции 1858, приводящую к аминокислотной замене Arg620Trp. Вариантный аллель Т устойчиво связан с предрасположенностью к серопозитивному РА, а отдельные исследования указывают на его связь с изменением цитокинового профиля и ускорением рентгенологического прогрессирования [6-10].

В настоящей работе генотип СС рассматривался как гомозиготный референсный, СТ - как гетерозиготный, ТТ - как гомозиготный вариантный, условно мутантный генотип. Поскольку генотип СТ содержит одну копию вариантного аллеля Т, его нельзя считать полностью немутантным. Однако в соответствии с заранее заданной рецессивной моделью носителей СС и СТ объединяли в группу без гомозиготного вариантного генотипа и сравнивали с ТТ.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь полиморфизма rs2476601 гена RTPN22 с провоспалительным цитокиновым профилем, клинической активностью, функциональными нарушениями и рентгенологическим повреждением суставов у больных РА ранней, развёрнутой и поздней стадий.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в отделении ревматологии 3-городской больницы г. Ташкента с 2024-2025 годы. В основную когорту включены 200 пациентов узбекской популяции с верифицированным РА. Пациенты были ранжированы на 3 основные группы в зависимости от стадии ревматоидного артрита. I группу составили 60 больных с ранней стадией, II группу - 80 больных с развёрнутой стадией, III группу - 60 больных с поздней стадией. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

Критериями включения служили возраст 18 лет и старше, диагноз РА по критериям ACR/EULAR 2010, наличие клинических и лабораторных данных для расчёта индексов активности, рентгенограмм кистей и стоп, а также образца крови для иммунологических и генетических исследований. Пациенты с другими системными аутоиммунными заболеваниями, активной инфекцией, злокачественными новообразованиями, тяжёлой почечной или печёночной недостаточностью.

Индекс DAS28-СРБ оценивали по числу болезненных и припухших суставов из 28, уровню СРБ и общей оценке состояния пациентом. Значения <2,6 соответствовали ремиссии, 2,6–3,2 — низкой, >3,2–5,1 — умеренной, >5,1 — высокой активности [11].

Индекс SDAI включал подсчет ЧБС28, ЧПС28, оценки активности пациентом и врачом, а также СРБ; CDAI рассчитывали по тем же клиническим показателям без учёта СРБ. Для SDAI ремиссия определялась при $\leq 3,3$, для CDAI — при $\leq 2,8$ балла [12, 13].

Функциональное состояние больных оценивали по HAQ-DI в диапазоне 0–3 балла, где более высокие значения отражали более выраженное ограничение повседневной активности. Интенсивность боли определяли по ВАШ от 0 до 100 мм [14, 15].

Уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты выражали в пг/мл. С учётом ожидаемого асимметричного распределения цитокинов данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала Ме [Q1; Q3]. Дополнительно методом проточной цитометрии оценивали относительное содержание CD3⁺ Т-лимфоцитов и CD19⁺ В-лимфоцитов.

Генетический анализ. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови. Фрагмент гена RTPN22, содержащий rs2476601, амплифицировали с последующим секвенированием по Сэнгеру. Генотипы классифицировали как СС, СТ и ТТ. Аллель С счита-

ли референсным, аллель Т - вариантным риск-аллелем. Основной анализ выполняли в рецессивной модели ТТ против СС+СТ; дополнительный анализ учитывал дозировку аллеля Т: 0, 1 или 2 копии.

Рентгенограммы кистей, лучезапястных суставов и стоп оценивали по методу Ларсена. Индекс Ларсена основан на сравнении каждого сустава со стандартными эталонными изображениями и отражает интегральную тяжесть структурных изменений - от отсутствия повреждения до выраженной деструкции и деформации [16, 17].

Статистический анализ. Количественные переменные с нормальным распределением представляли как $M \pm SD$, ненормально распределённые - как $Me [Q1; Q3]$, категориальные - как $n (\%)$. Для сравнения трёх групп РА применяли однофакторный дисперсионный анализ или критерий Краскела-Уоллиса с post-hoc-сравнениями; категориальные показатели сравнивали критерием хи-квадрат. Корреляции оценивали методом Спирмена. Для определения независимой связи генотипа ТТ с развёрнутой/поздней стадией использовали логистическую регрессию с поправкой на возраст, пол, длительность заболевания, СРБ и серопозитивность по АЦЦП. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. Оценка индексов активности заболевания у больных ревматоидным артритом показала следующие изменения. По мере перехода от ранней к развёрнутой и поздней стадии отмечалось последовательное увеличение длительности заболевания, DAS28-СРБ, SDAI, CDAI, HAQ-DI и ВАШ боли (табл. 1). Средний DAS28-СРБ возрастал с $3,6 \pm 0,8$ до $5,0 \pm 1,0$ и $6,1 \pm 1,1$ балла соответственно ($p < 0,001$), что отражало смену преимущественно умеренной активности при ранней стадии на высокую активность при поздней.

Индекс SDAI увеличивался с $14,2 \pm 6,1$ балла при ранней стадии до $27,8 \pm 8,9$ при развёрнутой и $39,6 \pm 10,7$ при поздней стадии. Повышение индексов SDAI и CDAI подтверждало, что межгрупповые различия определялись не только увеличением острофазовых показателей, но и клиническими компонентами активности - болезненностью, припухлостью суставов и глобальными оценками пациента и врача.

Индекс функциональной активности HAQ-DI возрастал с $0,7 \pm 0,4$ до $1,4 \pm 0,5$ и $2,1 \pm 0,5$ балла ($p < 0,001$). Следовательно, при развёрнутой стадии формировались выраженные функциональные ограничения, а при поздней стадии они достигали тяжёлой степени. ВАШ боли увеличивалась с $38,4 \pm 15,6$ до $78,6 \pm 13,8$ мм, подтверждая нарастание субъективного бремени заболевания.

Таблица 1.

Клинико-демографические показатели и индексы активности у больных РА.

Показатель	I группа n=60	II группа n=80	III группа n=60	p
Возраст, лет	$44,8 \pm 10,2$	$53,1 \pm 9,4$	$58,6 \pm 8,3$	$< 0,001$
Длительность РА, лет	$2,1 \pm 0,9$	$8,4 \pm 2,7$	$15,2 \pm 4,1$	$< 0,001$
DAS28-СРБ, баллы	$3,6 \pm 0,8$	$5,0 \pm 1,0$	$6,1 \pm 1,1$	$< 0,001$
SDAI, баллы	$14,2 \pm 6,1$	$27,8 \pm 8,9$	$39,6 \pm 10,7$	$< 0,001$
CDAI, баллы	$12,8 \pm 5,7$	$24,9 \pm 8,2$	$35,8 \pm 9,8$	$< 0,001$
HAQ-DI, баллы	$0,7 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,5$	$< 0,001$
ВАШ боли, мм	$38,4 \pm 15,6$	$61,7 \pm 17,3$	$78,6 \pm 13,8$	$< 0,001$
СРБ, мг/л	9,8	27,6	51,4	$< 0,001$
СОЭ, мм/ч	$21,6 \pm 10,2$	$39,8 \pm 14,7$	$58,7 \pm 18,3$	$< 0,001$

У больных ревматоидным артритом выявлено выраженное повышение сывороточных уровней всех исследованных провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой. Медиана ФНО- α увеличивалась с 7,4 пг/мл при ранней стадии до 16,9 пг/мл при поздней стадии РА. Аналогичная динамика наблюдалась для ИЛ-6, уровень которого повышался с 8,9 до 22,7 пг/мл, и ИЛ-17 — с 6,3 до 15,8 пг/мл. Межгрупповые различия по всем трём цитокинам были статистически значимыми ($p < 0,001$), что свидетельствует об усилении системного иммуновоспалительного ответа по мере прогрессирования заболевания.

Одновременно с изменением цитокинового профиля при прогрессировании РА отмечалось умеренное снижение относительной доли CD3+ Т-лимфоцитов и увеличение содержания CD19+ В-лимфоцитов. Увеличение доли CD19+ В-лимфоцитов, напротив, может указывать на усиление В-клеточной активации, дифференцировку в плазматические клетки

и повышение продукции аутоантител, включая ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют о том, что прогрессирование РА сопровождается не только усилением провоспалительного цитокинового ответа, но и перестройкой лимфоцитарного иммунного профиля с относительным преобладанием В-клеточного компонента. Наиболее выраженные нарушения определялись у больных с развёрнутой и поздней стадиями заболевания, что может быть связано с длительным персистированием воспаления, серопозитивностью и накоплением структурных повреждений суставов.

Таблица 2.

Показатели цитокинов и лимфоцитарных субпопуляций в зависимости от стадии ревматоидного артрита.

Показатель	Контрольная группа n=30	I группа n=60	II группа n=80	III группа n=60	p
ФНО- α , пг/мл	3,6	7,4	11,8	16,9	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	2,9	8,9	15,4	22,7	<0,001
ИЛ-17, пг/мл	2,4	6,3	10,7	15,8	<0,001
CD3+ Т-лимфоциты, %	71,3 $\pm$ 5,6	68,5 $\pm$ 6,1	65,2 $\pm$ 6,8	61,8 $\pm$ 7,1	<0,001
CD19+ В-лимфоциты, %	11,2 $\pm$ 3,0	13,8 $\pm$ 3,7	16,9 $\pm$ 4,2	19,4 $\pm$ 4,8	<0,001

Распределение генотипов rs2476601 в контрольной группе соответствовало равновесию Харди—Вайнберга ($p=0,696$), что подтверждает отсутствие выраженных отклонений в структуре выборки. Частота гомозиготного вариантного генотипа ТТ последовательно увеличивалась по мере утяжеления стадии ревматоидного артрита: от 0% среди здоровых лиц и 6,7% при ранней стадии до 20,0% при развёрнутой и 33,3% при поздней стадии заболевания ($p<0,001$) (табл.3). Аналогичная тенденция отмечалась для аллеля Т, частота которого возрастала с 6,7% в контрольной группе до 21,7, 38,8 и 51,7% соответственно. Таким образом, генотип ТТ и аллель Т значительно чаще выявлялись у пациентов с развёрнутым и поздним структурно-деструктивным фенотипом РА.

Таблица 3.

Распределение генотипов и аллелей RTPN22 rs2476601.

Генотип/аллель	Контрольная группа n=30	I группа n=60	II группа n=80	III группа n=60	p
СС	26 (86,7%)	38 (63,3%)	34 (42,5%)	18 (30,0%)	<0,001
СТ	4 (13,3%)	18 (30,0%)	30 (37,5%)	22 (36,7%)	0,012
ТТ	0 (0%)	4 (6,7%)	16 (20,0%)	20 (33,3%)	<0,001
Аллель Т, %	6,7	21,7	38,8	51,7	<0,001
Аллель С, %	93,3	78,3	61,2	48,3	<0,001

Носительство генотипа ТТ ассоциировалось с наиболее выраженной провоспалительной активацией. У пациентов с генотипом ТТ медиана ФНО- α была почти в 2 раза выше, чем у носителей генотипа СС: 17,3 и 8,9 пг/мл соответственно. Аналогичная закономерность отмечалась для ИЛ-6, уровень которого составлял 23,4 пг/мл при ТТ и 11,7 пг/мл при СС, а также для ИЛ-17 — 16,2 и 8,1 пг/мл соответственно. Для всех сравнений различия были статистически значимыми ($p<0,001$) (табл. 4). У носителей генотипа СТ показатели занимали промежуточное положение, формируя выраженный генотип-зависимый градиент СС—СТ—ТТ.

Генотип ТТ сочетался не только с повышением цитокинов, но и с более тяжёлым клиническим течением заболевания. Среднее значение DAS28-СРБ достигало 5,9 $\pm$ 1,0 балла, что соответствовало высокой активности РА, а HAQ-DI — 2,0 $\pm$ 0,5 балла, отражая выраженное ограничение функциональной способности. Индекс Ларсена у носителей ТТ составлял 62,7 $\pm$ 19,4 балла и был приблизительно в 2,8 раза выше, чем при генотипе СС, что указывает на более значительное структурное повреждение суставов.

Таким образом, наиболее значимыми результатами являлись: увеличение частоты ТТ при развёрнутой и поздней стадиях РА, двукратное повышение уровней ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ

-17 у его носителей, а также сочетание ТТ с высокой активностью заболевания, выраженной функциональной недостаточностью и тяжёлым рентгенологическим поражением суставов. Полученные данные позволяют рассматривать генотип ТТ как потенциальный маркер неблагоприятного клинико-иммунологического и структурно-деструктивного фенотипа РА, однако не подтверждают его самостоятельную причинную роль.

Выраженность структурных изменений закономерно возрастала с увеличением стадии заболевания (табл. 5). Костные эрозии выявлялись у 18,3% больных ранней стадии, 65,0% развёрнутой и 91,7% поздней стадии. Сужение суставных щелей регистрировалось у 28,3%,

Таблица 4.

Клинико-иммунологические показатели в зависимости от генотипа RTPN22.

Показатель	СС	СТ	ТТ	р
ФНО-α, пг/мл	8,9	12,6	17,3	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	11,7	16,8	23,4	<0,001
ИЛ-17, пг/мл	8,1	11,7	16,2	<0,001
DAS28-СРБ, баллы	4,2±1,1	5,0±1,2	5,9±1,0	<0,001
SDAI, баллы	20,1±10,2	29,3±11,1	38,7±10,4	<0,001
CDAI, баллы	18,0±9,4	26,2±10,3	35,1±9,7	<0,001
HAQ-DI, баллы	1,0±0,6	1,5±0,6	2,0±0,5	<0,001
Индекс Ларсена, баллы	22,6±16,8	39,8±20,7	62,7±19,4	<0,001

Таблица 5.

Рентгенологическое повреждение суставов в зависимости от стадии ревматоидного артрита.

Рентгенологический признак	I группа n=60	II группа n=80	III группа n=60	р
Индекс Ларсена, баллы	8,5±4,2	34,6±12,8	67,9±17,4	<0,001
Костные эрозии, n (%)	11 (18,3%)	52 (65,0%)	55 (91,7%)	<0,001
Сужение суставных щелей, n (%)	17 (28,3%)	63 (78,8%)	58 (96,7%)	<0,001
Кистовидные изменения, n (%)	7 (11,7%)	39 (48,8%)	47 (78,3%)	<0,001
Подвывихи/деформации, n (%)	3 (5,0%)	27 (33,8%)	44 (73,3%)	<0,001
Анкилоз, n (%)	0 (0%)	4 (5,0%)	16 (26,7%)	<0,001

78,8% и 96,7% пациентов соответственно. Подвывихи и деформации, являющиеся проявлением нарушения конгруэнтности и стабильности сустава, были характерны преимущественно для развёрнутой и поздней стадий. Анкилоз не выявлялся при ранней стадии, наблюдался у 5,0% пациентов с развёрнутой и у 26,7% с поздней стадией. Средний индекс Ларсена возрастал с 8,5±4,2 до 34,6±12,8 и 67,9±17,4 балла ($p<0,001$), отражая поступательное накопление необратимого структурного повреждения.

Корреляционный анализ показал прямую связь провоспалительных цитокинов с активностью заболевания и структурным повреждением суставов. Наиболее выраженной была связь HAQ-DI с индексом Ларсена ($r=0,69$; $p<0,001$), указывающая на вклад необратимого повреждения суставов в функциональное ограничение. ИЛ-6 коррелировал с DAS28-СРБ ($r=0,64$) и индексом Ларсена ($r=0,58$); ФНО-α - с DAS28-СРБ ($r=0,57$) и индексом Ларсена ($r=0,51$); ИЛ-17 - с DAS28-СРБ ($r=0,61$) и индексом Ларсена ($r=0,55$), для всех $p<0,001$. Количество копий аллеля Т положительно коррелировало с ИЛ-6 ($r=0,49$; $p<0,001$).

Выводы.

1. Гомозиготный вариантный генотип ТТ полиморфизма RTPN22 rs2476601 независимо ассоциировался с развёрнутой и

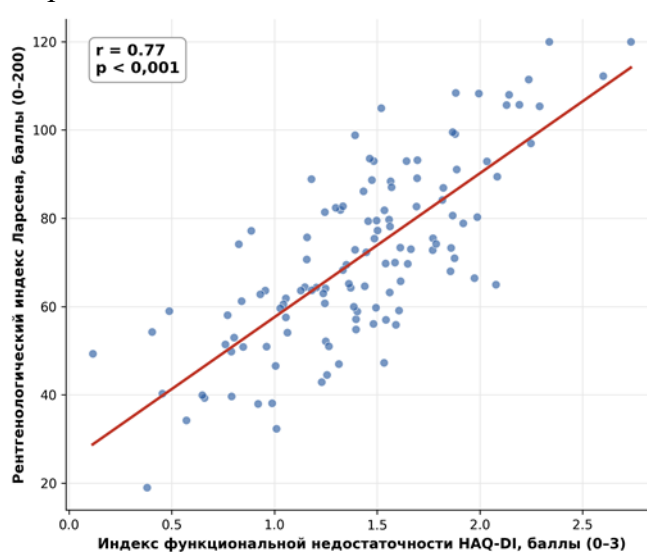


Рис. 1. Коэффициенты корреляции Спирмена между цитокинами, активностью, функциональными нарушениями и индексом Ларсена. Все значения основаны на синтетической модели; $p<0,001$.

- поздней стадиями ревматоидного артрита, увеличивая вероятность неблагоприятного клинического фенотипа почти в 5 раз.
2. Носительство генотипа ТТ сочеталось с повышенными уровнями ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-17, что свидетельствует о более выраженной провоспалительной активации у данной категории пациентов.
 3. Генотип ТТ был ассоциирован с высокой активностью заболевания, выраженным функциональным ограничением по HAQ-DI и более значительным рентгенологическим повреждением суставов, что позволяет рассматривать его как потенциальный маркер структурно-деструктивного течения РА.
 4. Высокую частоту генотипа ТТ среди больных с развёрнутой и поздней стадиями следует интерпретировать как ассоциацию с неблагоприятным течением, а не как результат прогрессирования заболевания. Для подтверждения прогностического значения данного генотипа необходимы проспективные исследования пациентов с ранним РА.

Использованная литература:

1. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi:10.1002/art.27584.
2. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi:10.1136/ard-2022-223356.
3. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-2219. doi:10.1056/NEJMra1004965.
4. Selimov P., Karalilova R., Damjanovska L. et al. Rheumatoid arthritis and the proinflammatory cytokine IL-17. *Folia Med (Plovdiv).* 2023;65(1):53-59. doi:10.3897/folmed.65.e72448.
5. Li X., Yuan F.L., Lu W.G. et al. The role of interleukin-17 in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;397(2):131-135. doi:10.1016/j.bbrc.2010.05.111.
6. Begovich A.B., Carlton V.E.H., Honigberg L.A. et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):330-337. doi:10.1086/422827.
7. Hinks A., Barton A., John S. et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1694-1699. doi:10.1002/art.21049.
8. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G. et al. PTPN22 1858 C/T polymorphism is associated with alteration of cytokine profiles as a potential pathogenic mechanism in rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* 2019;216:106-113. doi:10.1016/j.imlet.2019.10.010.
9. Lie B.A., Viken M.K., Ødegård S. et al. Associations between the PTPN22 1858C>T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1604-1609. doi:10.1136/ard.2006.067892.
10. Taylor L.H., Twigg S., Worthington J. et al. Metaanalysis of the association of smoking and PTPN22 R620W genotype on autoantibody status and radiological erosions in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1048-1053. doi:10.3899/jrheum.120784.
11. Inoue E., Yamanaka H., Hara M. et al. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-ESR and DAS28-CRP threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):407-409.
12. Aletaha D., Smolen J.S. The Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(4):663-675. doi:10.1016/j.berh.2007.02.004.
13. Aletaha D., Ward M.M., Machold K.P. et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2625-2636. doi:10.1002/art.21235.
14. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-145. doi:10.1002/art.1780230202.
15. Bruce B., Fries J.F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S14-S18.
16. Larsen A., Dale K., Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1977;18(4):481-491. doi:10.1177/028418517701800415.
17. Larsen A. The value of individual joints for radiologic assessment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1976;5(2):119-123. doi:10.3109/03009747609099902.
18. Aletaha D., Smolen J., Ward M.M. Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2784-2792. doi:10.1002/art.22052.
19. Drossaers-Bakker K.W., Kroon H.M., Zwinderman A.H. et al. Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(9):998-1003. doi:10.1093/rheumatology/39.9.998.
20. Young A., Dixey J., Cox N. et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(6):603-611.