

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.72 – 002.77-085.37

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-493-502>

Поступила в редакцию 06.02.2018

Received 06.02.2018

М. В. Волкова, Е. В. Кундер

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Аннотация. В данной статье рассматриваются вопросы оптимизации терапии ревматоидного артрита биологическими базисными противовоспалительными препаратами на основании определенных клинико-иммунологических предикторов. Приводится описание наиболее значимых предикторов, таких как индекс массы тела, курение, активность болезни, сопутствующая терапия и прогнозирование эффективности того или иного биологического препарата при наличии антител. Также приводятся данные о возможности прогнозирования ответа на определенный вид биологической терапии исходя из клинического варианта ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, биологические препараты, клинические варианты

Для цитирования: Волкова, М. В. Использование иммунобиологических препаратов в терапии ревматоидного артрита / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 493–502. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-493-502>

M. V. Volkava, A. V. Kunder

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

USE OF IMMUNOBIOLOGICAL DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract. In this article, we discuss the modern approaches to optimize rheumatoid arthritis therapy with biological anti-inflammatory drugs using specific predictors. We describe the most important predictors such as body mass index, smoking, disease activity, concomitant therapy, and the presence of antibodies in predicting the effectiveness of biologicals. Also, we provide data on the ability to predict the response to a certain type of biological therapy on the basis of clinical variants of rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, treatment, biological drugs, clinical variants

For citation: Volkava M. V., Kunder E. V. Use of immunobiological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Vesti Natsyunal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 493–502 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-493-502>

Введение. В лечении ревматоидного артрита (РА) в последние десятилетия произошли существенные изменения. Сформулирована цель лечения РА – достижение ремиссии или низкой активности заболевания [1]. Для реализации этой цели наряду с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) все шире применяются новые биологические базисные противовоспалительные препараты (бБПВП). Последние представляют собой таргетные лекарственные средства, которые имеют конкретные патогенетические точки приложения и в рутинной клинической практике чаще всего используются как препараты второй линии при недостаточной эффективности сБПВП. Сегодня доступны несколько групп бБПВП: блокаторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), молекулы ко-стимуляции, рецепторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), препараты анти-В-клеточной терапии, ингибиторы ИЛ-17 и др. Однако в настоящее время ответ на лечение бБПВП нельзя назвать универсальным, так как большое число пациентов не достигают желаемого эффекта (соответствующего низкой активности заболевания или ремиссии) и до 40 % всех лиц, получавших лечение бБПВП, не достигают даже минимально приемлемого улучшения [2]. Ситуация осложняется еще и тем, что выбор препарата осуществляется, как правило, эмпирически, пациенты получают последовательно несколько биологических агентов, что ведет к необоснованной токсичности и субоптимальной эффективности лечения и повышению его стоимости [3].

Различные паттерны ответа на лечение отражают набирающую популярность концепцию РА как гетерогенного заболевания с множеством иммунологических вариантов и разным клиническим фенотипом [4]. Молекулярно-биологические основы полиморфизма РА изложены нами ранее [5]. Доказано, что наличие определенных патобиологических признаков может ассоциироваться с индивидуальными иммунопатогенетическими профилями пациентов и, соответственно, с более рациональными для них терапевтическими агентами [6–10]. Поэтому сходные лечебные стратегии не приводят к одинаковым результатам у всех пациентов с РА. Принимая во внимание данный факт, цели научных исследований должны быть направлены на разработку таргетной терапии в соответствии с индивидуальным профилем пациента и эндотипом заболевания [11]. Выделение эндотипа заболевания – подтипа болезни, определяемого совокупностью индивидуальных клинических и молекулярно-биологических, в том числе иммунологических признаков, – может быть полезным для разработки персонализированного подхода в лечении РА.

Учитывая изложенное выше, необходимо дальнейшее изучение клинических и лабораторных маркеров ответа на биологические базисные противовоспалительные препараты, а также расширение представлений о взаимном влиянии клинических и молекулярных маркеров на эффективность лечения.

Основные клинические предикторы ответа на лечение биологическими базисными противовоспалительными препаратами. В качестве потенциальных предикторов ответа на лечение ББМП проанализировано большое количество клинических факторов. Установлено, что с хорошим ответом на лечение ассоциируются мужской пол, молодой возраст, ранняя стадия заболевания и минимальное число прежде используемых ББВП [12]. Избыточная масса тела негативно влияет на эффективность лечения как сБВП, так и ББВП [13, 14]. Это может быть обусловлено как непосредственно воспалением в жировой ткани, так и неадекватной дозой препарата в пересчете на единицу массы тела. Курение ассоциируется с худшим ответом на лечение блокаторами ФНО- α и является наиболее важным модифицируемым признаком [15].

Также предикторами неудовлетворительного ответа на биологическое лечение являются тяжесть течения заболевания и недостаточный терапевтический эффект. Низкая функциональная активность, оцененная при помощи индекса HAQ, и первоначально высокая активность заболевания по индексу DAS28 ассоциируются с хорошим ответом на ББВП [16]. Однако эти показатели не являются абсолютными, предсказывая лишь снижение активности, но не достижение ремиссии заболевания при лечении ББМП [17].

На эффективность лечения биологическими препаратами существенно влияет концентрация препарата в плазме крови и непосредственно в органах-мишенях. Следует выделить понятие «истинный уровень» ББВП в сыворотке крови, т. е. количество активного препарата в плазме крови. На истинный уровень биологического препарата влияет множество факторов, таких как приверженность к лечению, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующая терапия сБВП и наличие антилекарственных антител (феномен иммуногенности).

Комбинированная терапия ББВП и метотрексатом является одним из наиболее значимых предикторов хорошего ответа на биологическую терапию, и все ББВП рекомендуется назначать в комбинированной терапии [18]. В первую очередь это связано со снижением иммуногенности биологических агентов и уменьшением образования антилекарственных антител, нейтрализующих препарат в крови и уменьшающих его эффективную концентрацию. Механизмы иммуногенности описаны нами ранее [19]. Однако метотрексат также может улучшать ответ на лечение путем ингибирования других иммунопатологических механизмов, на которые не действуют специфические биологические препараты.

Дифференцированное лечение ревматоидного артрита в зависимости от клинической картины заболевания. Учитывая значительную гетерогенность клинической картины заболевания, ранее нами были выделены клинические варианты РА на основании возраста начала и длительности заболевания, вероятных триггерных факторов и клинической картины заболевания [5]. По нашему мнению, определенные клинические признаки РА могут отображать определенные патогенетические процессы и указывать на преимущество выбора того или иного ББМП у конкретного пациента.

По клиническому течению нами были выделены следующие формы заболевания:

классический РА;

классический РА с системными проявлениями;

РА с признаками спондилоартрита: сакроилеитом, дактилитами, тендинитами, энтезитами и/или энтезопатиями, артритом дистальных межфаланговых суставов;

перекрестный вариант – overlap-вариант: синдром Шарпа; смешанное заболевание соединительной ткани, протекающее с эрозивным артритом, и др.

Классический вариант РА характеризуется типичными суставными проявлениями при отсутствии нетипичных признаков (артрит дистальных межфаланговых суставов, вовлечение позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, дактилит, энтезит, периартикулярное поражение тканей) или системных.

При классическом варианте РА без системных проявлений при выборе того или иного препарата следует принимать внимание серотип пациента, т. е. наличие у него определенных антител – ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). При серопозитивном варианте РА логичным представляется назначение ритуксимаба, исходя из механизма его действия на В-клетки [20]. Это подтверждается результатами исследований, в которых серопозитивные по АЦЦП и РФ пациенты имели значительно лучший ответ по критериям EULAR по сравнению с серонегативными [21, 22]. В дальнейшем было установлено, что у пациентов с более высоким уровнем общего IgG и ИЛ-33 также лучше ответ на терапию ритуксимабом [23].

Однако в полной мере проблема выбора ББПМП при серопозитивном РА так просто не решается. В частности, в недавних исследованиях [17, 24, 25] продемонстрирована сходная эффективность лечения ритуксимабом и блокаторами ФНО- α у пациентов с серопозитивным РА, прежде не проходивших лечение биологическими агентами.

Проблема выбора ББПМП при серопозитивном РА связана также с возможностью назначения такого высокоэффективного препарата, как тоцилизумаб [26, 27]. В то же время в рекомендациях по лечению РА ни один из биологических препаратов не выделяется как препарат первой линии. Одной из причин этого является ничтожно малое число прямых («голова к голове») исследований, позволяющих сравнить эффективность биологических препаратов между собой. В одном таком исследовании – ADACTA [28] – проводилось сравнение тоцилизумаба и адалимумаба. По его результатам достигли ремиссии 39,9 % пациентов, получавших тоцилизумаб, и всего 10,4 % пациентов, получавших адалимумаб. В других, уже непрямых исследованиях также продемонстрирована более высокая эффективность тоцилизумаба по сравнению с блокаторами ФНО- α [27].

Непосредственного сравнения эффективности тоцилизумаба и ритуксимаба в рандомизированных исследованиях не проводилось. Тоцилизумаб является препаратом выбора при необходимости монотерапии биологическими препаратами, например, при непереносимости сБПВП, планировании беременности, поражении внутренних органов (печени, легких) и др. [26].

Учитывая изложенное выше, препаратами выбора при серонегативном по РФ и АЦЦП РА могут быть блокаторы ФНО- α либо, при их неэффективности, тоцилизумаб.

Группа классического РА с системными проявлениями включает пациентов, которые имеют типичный суставной синдром и системные внесуставные проявления РА. Эта когорта характеризуется значительной гетерогенностью, так как у пациентов могут иметь место различные системные проявления, а также комбинации таких проявлений. Согласно современным знаниям, экстраартикулярные проявления РА имеют различную иммунопатогенетическую природу [29]. Ключевую роль в развитии тех или иных внесистемных признаков играют провоспалительные цитокины и В-клеточный иммунный ответ. Центральное место ФНО- α в воспалении при РА не вызывает сомнений. Наряду с агрессивным действием ФНО- α непосредственно в области сустава этот цитокин участвует в нарушении метаболических и когнитивных функций [29], что ведет к снижению массы тела, вплоть до кахексии, и развитию депрессии.

Плейотропные системные провоспалительные эффекты ИЛ-6 лежат в основе разнообразных системных проявлений РА. Стимулирование продукции белков острой фазы воспаления в печени вызывает повышение уровней С-реактивного белка, сывороточного амилоида, гепсидина, что приводит к развитию анемии хронического воспаления, амилоидозу, остеопорозу. Кроме того,

ИЛ-6 вызывает дисфункцию оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники, приводит к нарушению липидного обмена и участвует в механизмах, приводящих к развитию слабости [30].

Значение ИЛ-6 в развитии анемии при РА подтверждается повышением изначально низкого уровня гемоглобина и гематокрита у пациентов с РА при лечении тоцилизумабом. В то же время другие синтетические и биологические препараты не влияют на уровень гемоглобина и гематокрит [31].

ИЛ-1 α и ИЛ-1 β участвуют в развитии лихорадки, нарушении метаболизма глюкозы и снижении когнитивных функций пациентов с РА [29].

Другие цитокины, участвующие в патогенезе РА, не имеют выраженных собственных системных эффектов, а участвуют преимущественно в локальном воспалительном процессе [29].

В-клетки и вырабатываемые ими аутоантитела вовлечены в патогенез целого ряда системных проявлений. Одним из часто встречающихся экстраартикулярных признаков РА являются ревматоидные узелки. Гистологически ревматоидный узелок представляет собой гранулема с очагом фибриноидного некроза в центре. В основе патогенеза образования ревматоидных узелков лежит васкулит мелких сосудов, опосредованный иммунокомплексным воспалением, связанным с присутствием в крови РФ, АЦЦП и других аутоантител. У серонегативных пациентов ревматоидные узелки наблюдаются крайне редко. Узелки могут образоваться не только подкожно, но и в паренхиме легких, на эндокарде и перикарде. Другие проявления васкулита при РА включают некротизирующий васкулит и гангренозную пиодермию. При васкулите сосудов, питающих нервные окончания *vasa vasorum*, у пациентов могут развиваться периферическая нейропатия, или множественный мононеврит.

По данным А. Р. Vignesh и R. Srinivasan [32], поражение глаз является одним из частых экстраартикулярных проявлений РА (воспалительные изменения глаз встречаются у 39 % пациентов) и ассоциируются с серопозитивностью по АЦЦП. Наиболее частым, согласно полученным этими авторами результатам, является синдром сухого глаза, встречаются также филаментарный кератит, склеозирующий кератит, периферический язвенный кератит, склерит, эписклерит.

Развитие вторичного синдрома Шегрена обусловлено не только действием РФ и АЦЦП, но и образованием специфических антинуклеарных аутоантител, которые участвуют в иммунном воспалении желез внешней секреции.

Роль В-клеток подтверждается также и положительным эффектом анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у пациентов с васкулитом, кератитом, склеритом, легочными узелками и синдромом Фелти [33–35].

Таким образом, при классическом РА с системными проявлениями требуется уточнение и детализация клинических признаков. На основании этого, в зависимости от преобладающего иммунопатогенетического механизма, следует выбрать наиболее обоснованный ББВП.

Группа РА с признаками спондилоартритов (SpA) объединяет пациентов, которые имеют клинические признаки, характерные для группы SpA: артрит дистальных межфаланговых суставов, вовлечение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений, дактилит, энтезит, периартикулярное поражение тканей, псориаз, воспалительные заболевания кишечника. Изучение вопроса об одновременном присутствии признаков РА и SpA ведется достаточно давно. Описан целый ряд клинических случаев одновременного присутствия у одного пациента РА и анкилозирующего спондилита [36], РА и псориатического артрита [37], а также РА и болезни Крона [38], РА и эрозивной энтеропатии [39], РА и язвенного колита [40].

В указанных выше публикациях в ряде случаев могут возникнуть сомнения по поводу тщательности обследований пациентов, однако в работе V. F. Azevedo, P. G. Buiar [41] приводится клинический случай, когда пациент удовлетворяет современным критериям EULAR/ACR для РА и критериям ASAS для спондилоартрита.

Некоторые исследователи указывают на то, что носительство аллели HLA-B27, этиопатогенетически значимой для развития SpA, может модифицировать фенотип РА и быть причиной вовлечения в воспалительный процесс осевого скелета [42]. В исследовании El-Gabalawy с соавт. [42] приводятся данные о более высокой частоте встречаемости энтезитов у пациентов с ранним РА. Однако последующие исследования не подтвердили взаимосвязи между носительством HLA-B27 и наличием сакроилеита, энтезита у пациентов с РА [43–46].

Это может свидетельствовать о том, что клинические проявления не имеют прямой причинно-следственной связи с исходным генотипом пациента. Несомненно, данный вопрос требует дальнейшего изучения путем проведения серьезных исследований с использованием современных лабораторных и визуализационных технологий, однако выявление клинических признаков СпА у пациентов с РА, по нашему мнению, может способствовать более эффективному лечению этих пациентов.

Учитывая то, что для лечения СпА успешно используются блокаторы ФНО- α , для пациентов с РА и признаками СпА могут быть предпочтительны препараты именно этой группы. Перекрестный вариант РА с другими системными заболеваниями соединительной ткани и/или системными васкулитами имеет определенные сложности в верификации. Как и в случае одновременного присутствия РА и СпА, врачу-клиницисту необходимо проявить настороженность при обследовании пациента с нехарактерными для РА признаками. Особенное внимание следует уделять иммунологическому обследованию пациента и выявлению аутоантител, по которым возможно разграничение нозологических единиц. Говорить об истинном overlap-синдроме возможно при одновременном присутствии у пациента серопозитивного по РФ и АЦЦП эрозивного артрита и иммунологических маркеров системного заболевания соединительной ткани или системного васкулита, так как при отсутствии соответствующих аутоантител клинические признаки могут расцениваться как экстраартикулярные проявления РА. Тактика выбора ББПВП при перекрестном варианте достаточно понятна, так как В-клеточный патогенетический механизм является основным.

На рис. 1 приведены основные факторы, влияющие на возможность повышения эффективности ББПВП.

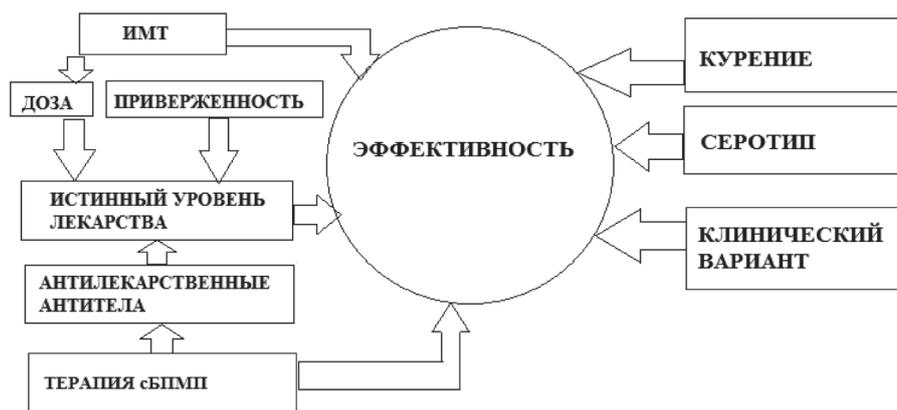


Рис. 1. Факторы, влияющие на эффективность лечения ББПВП (модификация рисунка P. D. V. Kiely [2])

Fig. 1. Factors affecting the effectiveness of treatment with biological basic anti-inflammatory drugs (modification of the pattern P. D. V. Kiely [2])

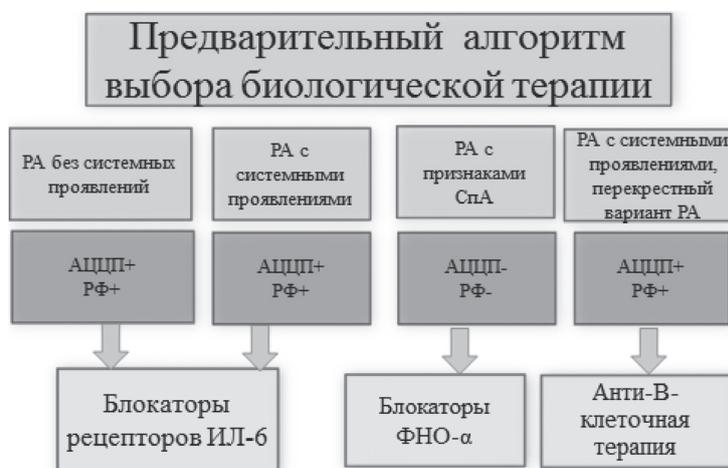


Рис. 2. Предварительный алгоритм выбора ББПВП у пациентов с РА

Fig. 2. Preliminary algorithm for selection of biological basic anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis

Предварительный алгоритм выбора ББМП, составленный на основе иммунопатогенетических механизмов, участвующих в развитии определенных клинических вариантов РА, приведен на рис. 2.

Заключение. Таким образом, на эффективность лечения ББМП влияет множество различных факторов, и все они должны приниматься во внимание при лечении каждого конкретного пациента. Наряду с такими признаками, как курение или ИМТ, важную роль играют клинические проявления заболевания, стаж болезни, активность воспалительного процесса. Генетические, молекулярно-биологические и иммунологические особенности у каждого конкретного пациента строго индивидуальны, однако могут иметь сходные клинические проявления, которые позволяют выделить отдельные клинические варианты РА. Исследования сравнительной эффективности и безопасности ББМП, ББМП дают лишь общую картину, не выделяя наиболее эффективные стратегии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Персонализированный подход в лечении РА только начинает формироваться, поэтому требуется глубокая методологическая и научная проработка проблемы, создание надежных средств для оценки индивидуальной эффективности того или иного препарата даже у небольшой подгруппы пациентов с определенным эндотипом. В этой статье нами предпринята попытка взглянуть на эту проблему глазами клинициста, самыми действенными инструментами которого являются клинический опыт и клиническое мышление. Применение предложенного алгоритма выбора ББВП не несет материальных затрат, не отнимает времени и сил врача, однако может помочь сделать этот выбор обоснованным, обратить более пристальное внимание на особенности пациента в динамике лечения, открыть новые закономерности клинического течения РА при применении конкретного ББВП.

Выбор наиболее эффективного биологического препарата все еще представляет определенные трудности, однако тщательное наблюдение за клинической картиной и лабораторно-инструментальное обследование пациента могут быть полезны для врача-клинициста при назначении определенного ББВП.

Проведение развернутых исследований позволит проанализировать не только стандартные показатели, но и весь спектр клинических и лабораторных проявлений РА, что существенно расширит понимание индивидуальных особенностей пациентов при лечении ББМП и будет способствовать формированию персонализированного подхода в лечении РА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force [Guideline] / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, N 1. – P. 3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>
2. Kiely, P. D. W. Biologic efficacy optimization – a step towards personalized medicine / P. D. W. Kiely // *Rheumatology.* – 2015. – Vol. 55, N 5. – P. 780–788. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev356>
3. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review / J. T. Joensuu [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, N 3. – P. e0119683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119683>
4. Firestein, G. S. The disease formerly known as rheumatoid arthritis / G. S. Firestein // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol. 16, N 3. – Art. 114. <https://doi.org/10.1186/ar4593>
5. Клинический полиморфизм ревматоидного артрита в белорусской популяции пациентов / Е. В. Кундер [и др.] // *Медицина.* – 2017. – № 2. – С. 63–70.
6. Current and future trends in biomarker discovery and development of companion diagnostics for arthritis / D. S. Gibson [et al.] // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 219–234. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.969244>
7. Plant, D. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA / D. Plant, A. G. Wilson, A. Barton // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 10, N 6. – P. 329–337. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.16>
8. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics / G. Dennis Jr. [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol. 16, N 2. – P. R90. <https://doi.org/10.1186/ar4555>
9. Townsend, M. J. Molecular and cellular heterogeneity in the rheumatoid arthritis synovium: clinical correlates of synovitis / M. J. Townsend // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 539–549. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.10.024>
10. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / K. L. Hyrich [et al.] // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45, N 12. – P. 1558–1565. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1149>
11. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA / J. L. Nam [et al.] // *Ann. Rheumatic Dis.* – 2010. – Vol. 69, N 6. – P. 976–986. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.126573>

12. Daïen, C. I. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine / C. I. Daïen, J. Morel // *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 386148. <https://doi.org/10.1155/2014/386148>
13. Body mass index is an independent risk factor for not achieving sustained remission in early rheumatoid arthritis: results from the CATCH observational study / S. M. Goodman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 138.2–139. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1973>
14. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine / E. Gremese [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2012. – Vol. 65, N 1. – P. 94–100. <https://doi.org/10.1002/acr.21768>
15. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts / S. Saevarsdottir [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 63, N 1. – P. 26–36. <https://doi.org/10.1002/art.27758>
16. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register / L. E. Kristensen [et al.] // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 47, N 4. – P. 495–499. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken002>
17. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British society for rheumatology biologics register / M. M. Soliman [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 39, N 2. – P. 240–246. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110610>
18. Van Schouwenburg, P. A. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis / P. A. van Schouwenburg, T. Rispen, G. J. Wolbink // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 164–172. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.4>
19. Кундер, Е. В. Иммуногенность блокаторов фактора некроза опухоли альфа как причина резистентности к терапии / Е. В. Кундер // *Лечеб. дело.* – 2017. – № 2. – С. 55–64.
20. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis / J. D. Isaacs [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 72, N 3. – P. 329–336. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201117>
21. Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment / P. Lal [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2011. – Vol. 63, N 12. – P. 3681–3691. <https://doi.org/10.1002/art.30596>
22. Personalized medicine for rheumatoid arthritis: serological and clinical patients profiles to optimize B and T cell targeted therapy / E. Feist [et al.] // *Z. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 72, N 1. – P. 49–58. <https://doi.org/10.1007/s00393-011-0885-4>
23. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis / J. Sellam [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2016. – Vol. 18, N 1. – P. 294. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1190-z>
24. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-tfna agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis / Q. Lv [et al.] // *Plos ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. e89442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089442>
25. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial / D. Porter [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, N 10041. – P. 239–247. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00380-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00380-9)
26. Singh, J. A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review / J. A. Singh, S. Beg, M. A. Lopez-Olivo // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, N 1. – P. 10–20. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100717>
27. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis / R. Alfonso-Cristancho [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 36, N 1. – P. 25–34. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3435-2>
28. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial / C. Gabay [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381, N 9877. – P. 1541–1550. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60250-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60250-0)
29. Alam, J. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy / J. Alam, I. Jantan, S. N. A. Bukhari // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 92. – P. 615–633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055>
30. Nishimoto, N. Interleukin 6: from bench to bedside / N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 2, N 11. – P. 619–626. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0338>
31. Effectiveness of biologic and non biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: new evidence from real-world data / S. K. Paul [et al.] // *Semin. Arthr. Rheum.* – 2018. – Vol. 47, N 4. – P. 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.001>
32. Pandian, V. P. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies / V. P. Pandian, R. Srinivasan // *Clin. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 9. – P. 393–397. <https://doi.org/10.2147/opth.s77210>
33. Assmann, G. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers / G. Assmann, M. Pfreundschuh, J. Voswinkel // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 28, N 1, suppl. 57. – P. 81–83.
34. Chandra, P. A. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome / P. A. Chandra, Y. Margulis, C. Schiff // *Am. J. Ther.* – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 321–322. <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e318164bf32>
35. Iaccheri, B. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis / B. Iaccheri [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2010. – Vol. 18, N 3. – P. 223–225. <https://doi.org/10.3109/09273941003739928>
36. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / T. A. Barczyńska [et al.] // *Reumatologia.* – 2015. – Vol. 5. – P. 279–285. <https://doi.org/10.5114/reum.2015.55832>
37. Double disease in rheumatology: coexistence of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis / R. Mazzucchelli [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1992. – Vol. 10 (1). – P. 83–85.

38. Toussirot, E. Crohn's disease associated with seropositive rheumatoid arthritis / E. Toussirot, D. Wendling // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 15, N 3. – P. 307–311.
39. Bogas, M. Erosive enteropathy in a patient with polyarthritis / M. Bogas, M. C. Afonso, D. Araújo // *Acta Reumatol. Port.* – 2006. – Vol. 31, N 4. – P. 349–354.
40. Ulcerative colitis and rheumatoid arthritis: a rare association--case report / V. A. Cruz [et al.] // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 648–650.
41. Azevedo, V. F. Concurrent rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in one patient: the importance of new classification criteria / V. F. Azevedo, P. G. Buiar // *Rev. Bras. Reumatol. (En. ed.)*. – 2013. – Vol. 53, N 1. – P. 111–119. [https://doi.org/10.1016/s2255-5021\(13\)70011-7](https://doi.org/10.1016/s2255-5021(13)70011-7)
42. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset / H. S. El-Gabalawy [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42, N 8. – P. 1696–1705. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199908\)42:8<1696::aid-anr19>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199908)42:8<1696::aid-anr19>3.0.co;2-k)
43. Jajić, Z. HLA B27 antigen and rheumatoid arthritis / Z. Jajić, I. Jajić // *Acta Med. Jugosl.* – 1991. – Vol. 45, N 3. – P. 195–202.
44. Ultrasonographic assessment of enthesitis in HLA-B27 positive patients with rheumatoid arthritis, a matched case-only study / A. Mera-Varela [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e58616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058616>
45. HLA-B27 in French patients with rheumatoid arthritis / A. Saraux [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 26, N 4. – P. 269–271. <https://doi.org/10.3109/03009749709105315>
46. Jurik, A. G. Radiographic visualisation of seropositive rheumatoid arthritis in carriers of HLA-B27 / A. G. Jurik, A. de Carvalho, H. Graudal // *RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der R.* – 1987. – Vol. 147, N 7. – P. 14–20. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1048582>

References

1. Smolen J. S., Breedveld F. C., Burmester G. R., Bykerk V., Dougados M., Emery P. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, vol. 75, no. 1, pp. 3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>
2. Kiely P. D. W. Biologic efficacy optimization – a step towards personalized medicine. *Rheumatology*, 2015, vol. 55, no. 5, pp. 780–788. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev356>
3. Joensuu J. T., Huoponen S., Aaltonen K. J., Kontinen Y. T., Nordström D., Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e0119683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119683>
4. Firestein G. S. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2014, vol. 16, no. 3, art. 114. <https://doi.org/10.1186/ar4593>
5. Kunder E. V., Volkova M. V., Buglova A. E., Rudenko E. V., Maslinskaya L. N., Petrovich D. M. et al. Clinical polymorphism of rheumatoid arthritis in the Belarusian patient population. *Meditsina [Medicine]*, 2017, no. 2, pp. 63–70 (in Russian).
6. Gibson D. S., Bustard M. J., McGeough C. M., Murray H. A., Crockard M. A., McDowell A., Blayney J. K., Gardiner P. V., Bjourson A. J. Current and future trends in biomarker discovery and development of companion diagnostics for arthritis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2014, vol. 15, no. 2, pp. 219–234. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.969244>
7. Plant D., Wilson A. G., Barton A. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA. *Nature Reviews Rheumatology*, 2014, vol. 10, no. 6, pp. 329–337. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.16>
8. Dennis Jr. G., Holweg C. T., Kummerfeld S. K., Choy D. F., Setiadi A., Hackney J. A. et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Research and Therapy*, 2014, vol. 16, no. 2, pp. R90. <https://doi.org/10.1186/ar4555>
9. Townsend M. J. Molecular and cellular heterogeneity in the Rheumatoid Arthritis synovium: clinical correlates of synovitis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2014, vol. 28, no. 4, pp. 539–549. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.10.024>
10. Hyrich K. L., Watson K. D., Silman A. J., Symmons D. P. M. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*, 2006, vol. 45, no. 12, pp. 1558–1565. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel149>
11. Nam J. L., Winthrop K. L., van Vollenhoven R. F., Pavelka K., Valesini G., Hensor E. M. A. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, vol. 69, no. 6, pp. 976–986. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.126573>
12. Daïen C. I., Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators of Inflammation*, 2014, vol. 2014, art. ID 386148. <https://doi.org/10.1155/2014/386148>
13. Goodman S. M., Ma Y., Zhang W., Schulman E., Bartlett S. J., Andersen K. M. et al. Body mass index is an independent risk factor for not achieving sustained remission in early rheumatoid arthritis: results from the CATCH observational study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, vol. 74, suppl. 2, pp. 138.2–139. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1973>
14. Gremese E., Carletto A., Padovan M., Atzeni F., Raffaeiner B., Giardina A. R. et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care and Research*, 2012, vol. 65, no. 1, pp. 94–100. <https://doi.org/10.1002/acr.21768>
15. Saevarsdottir S., Wedrén S., Seddighzadeh M., Bengtsson C., Wesley A., Lindblad S., Askling J., Alfredsson L., Klareskog L. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor

necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis and Rheumatism*, 2010, vol. 63, no. 1, pp. 26–36. <https://doi.org/10.1002/art.27758>

16. Kristensen L. E., Kapetanovic M. C., Gülfe A., Soderlin M., Saxne T., Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology*, 2007, vol. 47, no. 4, pp. 495–499. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken002>

17. Soliman M. M., Hyrich K. L., Lunt M., Watson K. D., Symmons D. P. M., Ashcroft D. M. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British society for rheumatology biologics register. *Journal of Rheumatology*, 2011, vol. 39, no. 2, pp. 240–246. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110610>

18. Van Schouwenburg P. A., Rispens T., Wolbink G. J. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 164–172. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.4>

19. Kunder E. V. Immunogenicity of tumor necrosis factor-alpha blockers as a cause of resistance to therapy. *Lechebnoe delo* [Therapeutics], 2017, no. 2, pp. 55–64 (in Russian).

20. Isaacs J. D., Cohen S. B., Emery P., Tak P., Wang J., Lei G., Williams S., Lal P., Read S. J. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, vol. 72, no. 3, pp. 329–336. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201117>

21. Lal P., Su Z., Holweg C. T., Silverman G. J., Schwartzman S., Kelman A., Read S., Spaniol G., Monroe J. G., Behrens T. W., Townsend M. J. Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment. *Arthritis and Rheumatism*, 2011, vol. 63, no. 12, pp. 3681–3691. <https://doi.org/10.1002/art.30596>

22. Feist E., Dörner T. Personalized medicine for rheumatoid arthritis: serological and clinical patients profiles to optimize B and T cell targeted therapy. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2013, vol. 72, no. 1, pp. 49–58. <https://doi.org/10.1007/s00393-011-0885-4>

23. Sellam J., Riviere E., Courties A., Rouzarie P.-O., Tolusso B., Vital E. M., Emery P., Ferraccioli G., Soubrier M., Ly B., Chavez H. H., Taoufic Y., Dougados M., Mariette X. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 2016, vol. 18, no. 1, p. 294. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1190-z>

24. Lv Q., Yin Y., Li X., Shan G., Wu X., Liang D., Li Y., Zhang X. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 2, p. e89442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089442>

25. Porter D., van Melckebeke J., Dale J., Messow C. M., McConnachie A., Walker A. et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*, 2016, vol. 388, no. 10041, pp. 239–247. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00380-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00380-9)

26. Singh J. A., Beg S., Lopez-Olivo M. A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *Journal of Rheumatology*, 2011, vol. 38, no. 1, pp. 10–20. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100717>

27. Alfonso-Cristancho R., Armstrong N., Arjunji R., Riemsma R., Worthy G., Ganguly R., Kleijnen J. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 25–34. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3435-2>

28. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., Dikranian A., Alten R., Pavelka K. et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*, 2013, vol. 381, no. 9877, pp. 1541–1550. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60250-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60250-0)

29. Alam J., Jantan I., Bukhari S. N. A. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, vol. 92, pp. 615–633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055>

30. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2006, vol. 2, no. 11, pp. 619–626. <https://doi.org/10.1038/nrcprheum0338>

31. Paul S. K., Montvida O., Best J. H., Gale S., Pethoe-Schramm A., Sarsour K. Effectiveness of biologic and non biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: new evidence from real-world data. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2018, vol. 47, no. 4, pp. 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.001>

32. Pandian V. P., Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical Ophthalmology*, 2015, vol. 9, pp. 393–397. <https://doi.org/10.2147/oph.s77210>

33. Assmann G., Pfreundschuh M., Voswinkel J. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2010, vol. 28, no. 1, suppl. 57, pp. 81–83.

34. Chandra P. A., Margulis Y., Schiff C. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome. *American Journal of Therapeutics*, 2008, vol. 15, no. 4, pp. 321–322. <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e318164bf32>

35. Iaccheri B., Androudi S., Bocci E. B., Gerli R., Cagini C., Fiore T. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2010, vol. 18, no. 3, pp. 223–225. <https://doi.org/10.3109/092737941003739928>

36. Barczyńska T. A., Węsierska M., Żuchowski P., Dura M., Zalewska J., Waszczak M., Jeka S. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Reumatologia*, 2015, vol. 5, pp. 279–285. <https://doi.org/10.5114/reum.2015.55832>

37. Mazzucchelli R., Yebra M., Barbadiello C., Berrocal E., Gea J. C., Andreu-Sanchez J. L. Double disease in rheumatology: coexistence of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1992, vol. 10, no. 1, pp. 83–85.

38. Toussiroit E., Wendling D. Crohn's disease associated with seropositive rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1997, vol. 15, no. 3, pp. 307–311.

39. Bogas M., Afonso M. C., Araújo D. Erosive enteropathy in a patient with polyarthritis. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 2006, vol. 31, no. 4, pp. 349–354.

40. Cruz V. A., Yamaguchi L., Ribeiro C. N., Magalhães Vde O., Rego J., Silva N. A. Ulcerative colitis and rheumatoid arthritis: a rare association – case report. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2012, vol. 52, no. 4, pp. 648–650.

41. Azevedo V. F., Buiar P. G. Concurrent rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in one patient: the importance of new classification criteria. *Revista Brasileira de Reumatologia* (English Edition), 2013, vol. 53, no. 1, pp. 111–119. [https://doi.org/10.1016/s2255-5021\(13\)70011-7](https://doi.org/10.1016/s2255-5021(13)70011-7)

42. El-Gabalawy H. S., Goldbach-Mansky R., Smith D., Arayssi T., Bale S., Gulko P. et al. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis and Rheumatism*, 1999, 42, no. 8, pp. 1696–1705. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199908\)42:8<1696::aid-anr19>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199908)42:8<1696::aid-anr19>3.0.co;2-k)

43. Jajić Z., Jajić I. HLA B27 antigen and rheumatoid arthritis. *Acta Medica Jugoslavica*, 1991, vol. 45, no. 3, pp. 195–202.

44. Mera-Varela A., Ferreiro-Iglesias A., Perez-Pampin E., Porto-Silva M., Gómez-Reino J. J., Gonzalez A. Ultrasonographic assessment of enthesitis in HLA-B27 positive patients with rheumatoid arthritis, a matched case-only study. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 3, p. e58616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058616>

45. Saraux A., Guedes C., Allain J., Vails I., Baron D., Youinou P., Le Goff P. HLA-B27 in French patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1997, vol. 26, no. 4, pp. 269–271. <https://doi.org/10.3109/03009749709105315>

46. Jurik A. G., de Carvalho A., Graudal H. Radiographic visualisation of seropositive rheumatoid arthritis in carriers of HLA-B27. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 1987, vol. 147, no. 7, pp. 14–20. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1048582>

Информация об авторах

Волкова Маргарита Васильевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: margovolkova@gmail.com

Кундер Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: elsid7@mail.ru

Information about the authors

Marharyta V. Volkava – Ph. D. (Med.), Leading researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: margovolkova@gmail.com

Alena V. Kunder – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elsid7@mail.ru