

assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. — Geneva: WHO 1996.

REFERENCES

1. Vyalkov AI, Kucherenko VZ. Klinicheskiy menedzhment [Clinical management]. Moskva. Medicina [Medicine]. 2006; 304 p.
2. Kucherenko VZ., Razlivinskih LP, Martynenko VF. Metodicheskie podhody k ocenke dejatel'nosti lechebno-diagnosticheskogo uchrezhdeniya: monitoringovyie indikatory, pokazateli, kriterii, opredeleniya. [Methodological approaches to the evaluation of the diagnostic and treatment institution: monitoring indicators, indicators, criteria, definitions]. Jekonomika zdavoohraneniya [Health care economy]. 2006; 8: 19-36.
3. Ryabenko D. Several problems of congestive heart failure pharmacotherapy. Ukrainian cardiology journal. 2009; 3: 94-102.
4. Aleksandrova OJ., Nagibin OA, Gorelov MV. Problemy realizacii prava grazhdanina na vybor medicinskoj organizacii i vracha dlja poluchenija pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi. [Problems of realization of the citizen's right to choose medical organizations and doctors to provide primary health care]. Zdavoohranenie [Health care]. 2013; 5: 80-88.
5. Vlasenkova VV. Pravo na ohranu zdorov'ya i medicinskuju pomoshh' v Rossijskoj Federacii. Avtoref. dis. ... kand. juridich. nauk: 12.00.05. [Right to health and health care in the Russian Federation: the Author. Dis. ... Cand. Legal. Science]. Vlasenkova Veronika Viktorovna. Moskovskij gosudarstvennyj universitet im. M.V. Lomonosova [Lomonosov Moscow State University]. Moskva. 2007; 20 p.
6. Shulaev AV. Upravlenie kachestvom otorinolaringologicheskoy pomoshhi na ambulatorno-poliklinicheskom jetape (na primere Respubliki Tatarstan) — avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk [Quality management of the otorinolaringologicheskoy help at an out-patient and polyclinic stage (on the example of the Republic of Tatarstan): the abstract of the thesis on competition of an academic degree of the candidate of medical sciences]. Kazanskiy gosudarstvennyj medicinskiy universitet [Kazan state medical university]. 2005; 19 p.
7. Indeikin EN. Klinicheskiy audit: opyt Velikobritanii [Clinical audit: the experience of the UK]. Kachestvo medicinskoj pomoshhi [Quality of medical care]. 2002; 2: 45-53.
8. Murray CJ, Lopez AD, Murray CJ et al. Global burden of disease and injury series; the global burden of disease; a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: WHO. 1996; 1: DOI: 10.1596/978-0-8213-6262-4.

© Е.В. Жилыев, Т.В. Мезенова, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт, 2017

УДК 616.72-002.77-085.275.3

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).59-65

НАУЧНО ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ. ДАННЫЕ МОСКОВСКОГО ЕДИНОГО РЕГИСТРА АРТРИТОВ (МЕРА)

ЖИЛЫЕВ ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный врач ЗАО «Юропиан медиал сентер», Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, тел. 8-499-252-21-04, e-mail: zhilyayev@mail.ru

МЕЗЕНОВА ТАТЬЯНА ВАЛЕНТИНОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

ЛУКИНА ГАЛИНА ВИКТОРОВНА, докт. мед. наук, профессор ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, руководитель Московского городского ревматологического центра ГБУЗ «Московский клинический научный центр ДЗМ», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

КОЛЬЦОВА ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА, зав. ОМО по ревматологии НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, Россия, 115184, Москва, ул. Большая Татарская, 30

ШМИДТ ЕВГЕНИЯ ИСАКОВНА, канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, Россия, 117049, Москва, Ленинский просп., 8

Реферат. Цель исследования — выявление признаков, позволяющих выбрать таргетный препарат пациенту с ревматоидным артритом для достижения наименьшей активности заболевания. **Материал и методы.** В исследование включен 361 пациент с ревматоидным артритом, соответствующий классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010) из Московского единого регистра артритов (МЕРА), получавшие генно-инженерный биологический препарат или таргетный синтетический базисный противоревматический препарат за счет средств регионального или федерального бюджетов. При включении пациента в исследование путем опроса собиралась информация о клинических проявлениях начала заболевания и при его течении. При включении и на каждом последующем визите выполнялась оценка активности по DAS28(СОЭ). Поиск предикторов выбора осуществлялся в условиях специально сформированной многофакторной математической модели с достигнутой величиной DAS28(СОЭ) в качестве зависимой переменной. Проводился систематический поиск показателей, демонстрировавших в условиях модели достоверное взаимодействие с фактором использовавшегося таргетного препарата. **Результаты и их обсуждение.** В качестве наиболее значимых факторов для выбора препаратов обнаружены курение и характер начала заболевания (острое или постепенное), боль и припухание локтевых и плечевых суставов в дебюте ревматоидного артрита. У курящих/куривших лучшие результаты отмечены при терапии абатацептом и ритуксимабом и относительно плохие при использовании ингибиторов ФНОα. При остром начале заболевания лучший результат зарегистрирован при назначении абатацепта. При указании на боль, припухлость в локтевых суставах, припухлость плечевых суставов в дебюте заболевания при использовании абатацепта и ритуксимаба зарегистрирован лучший клинико-лабораторный результат. **Заключение.** Индивидуализация таргетной терапии может быть осуществлена на основе выделения клинических вариантов течения

ревматоидного артрита. Фактор курения и клиническая характеристика дебюта заболевания имеют большое значение в выборе эффективного антицитокинового препарата.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, выбор препарата.

Для ссылки: Научно обоснованный подход к выбору генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Данные Московского единого регистра артритов (МЕРА) / Е.В. Жилиев, Т.В. Мезенова, Г.В. Лукина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 1. — С.59—65. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).59-65.

К настоящему времени для лечения ревматоидного артрита в РФ зарегистрированы 8 генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тоцилизумаб и абатацепт) и один таргетный синтетический базисный противоревматический препарат (тофацитиниб) [1]. Препараты значительно различаются между собой по механизмам действия и особенностям фармакокинетики. Современные рекомендации предполагают возможность назначения практически любого из этих препаратов пациентам, адекватно не ответившим на традиционную базисную терапию. Правил определения первого выбора в настоящее время не известно [2, 3]. Из-за того, что цель лечения ревматоидного артрита (РА) определена как достижение ремиссии или минимальной активности, то можно полагать, что лучшим препаратом для пациента следует считать тот, который позволит достичь самых низких показателей активности заболевания без серьезных нежелательных явлений.

Пока не получено данных о более высокой клинической эффективности какого-либо из таргетных препаратов [4]. Это, однако, не означает, что у каждого конкретного пациента все препараты будут равно эффективны. Выявление групп пациентов, у которых можно предполагать более высокую эффективность или безопасность определенных препаратов, и составляет решение задачи индивидуализации терапии. Эта задача не может удовлетворительно решаться в рамках рандомизированных исследований, поскольку последние, как правило, включают жестко отобранные популяции пациентов (обычно далекие от популяций реальной практики), оценивают эффективность 1—2 препаратов и предполагают наличие заранее сформулированной гипотезы.

Более пригодны для решения такой проблемы наблюдательные исследования. Но их естественным ограничением является наличие изначальных закономерных различий в характеристиках пациентов: выбирая тот или иной препарат, врач вольно или невольно опирается на какие-то правила или соображения. Эти различия, если они имеют статистическую связь с результатами лечения, могут быть ошибочно восприняты как предикторы эффективности препаратов. Во избежание ошибок такого рода показатели, статистически связанные с эффектом лечения, характеризующие изначальное состояние пациента, должны быть выявлены и математически нивелированы. Для выявления таких показателей может быть построена многофакторная модель. В дальнейшем она может быть использована для поиска предикторов дифференцированного ответа на изучаемые препараты. Действительно, если доведенное к модели взаимодействие изучаемого

показателя с показателем эффекта демонстрирует статистическую значимость, это является основанием полагать, что эффект различных препаратов будет по-разному связан с изучаемым показателем.

Цель исследования — выявление признаков, позволяющих выбрать таргетный препарат пациенту с ревматоидным артритом для достижения наименьшей активности заболевания.

Материал и методы. Анализировались данные пациентов из Московского единого регистра артритов (МЕРА), жителей города Москвы, получавших генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) или таргетный синтетический базисный противоревматический препарат (ТС БПП) за счет средств регионального или федерального бюджетов. Обязательным условием включения пациентов было подписание информированного согласия на участие в исследовании и использование данных для научных исследований.

Пациенты удовлетворяли классификационным критериям для РА Американской коллегии ревматологов (ACR, 1987) или критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2010), получали терапию ГИБП или ТС БПП на момент последнего завершеного визита и имели все данные для расчета индекса DAS28(СОЭ). Общая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

В исследование был включен 361 пациент, из них мужчин — 51 (14,1%), средний возраст составил (54,1±14,3) года, возраст начала болезни — (39,9±54,1) года. Преобладали пациенты позитивные по ревматоидному фактору (РФ) — 299 (83%). Индекс DAS28(СОЭ) в среднем составил 3,60±1,39.

У всех пациентов при включении и на каждом последующем визите:

- заполнялись опросники HAQ (Health Assessment Questionnaire — Опросник оценки здоровья), EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire — Европейский опросник оценки качества жизни, RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data — Многомерный опросник оценки здоровья);

- выполнялась оценка общего состояния по неградуированной визуальной аналоговой шкале (ВАШ);

- регистрировались результаты лабораторных тестов (клинического анализа крови, СОЭ, С-реактивного белка);

- врачом оценивалось количество болезненных и припухших суставов из 28, наличие внесуставных проявлений заболевания.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 (SPSS Inc., 1989-2002). В качестве целевой переменной, ха-

Общая характеристика включенных больных ревматоидным артритом

Показатель	Используемый антицитокиновый препарат								Всего
	АБА	АДА	ИНФ	РИТ	ТОФ	ТОЦ	ЦЕР	ЭТА	
Число пациентов, <i>n</i>	50	88	41	46	7	41	23	65	361
Число мужчин, <i>n</i> (%)	8(16)	12(13,6)	7(17,1)	9(19,6)	1(14,3)	6(14,6)	2(8,7)	6(9,2)	51(14,1)
Серопозитивных, <i>n</i> (%)	48(96)	73(83,0)	28(68,3)	45(97,8)	6(85,7)	34(82,9)	21(91,3)	44(67,7)	299(82,8)
<i>Статус по АЦЦП</i>									
АЦЦП (-), <i>n</i> (%)	3(6,0)	9(10,2)	4(9,8)	2 (4,3)	0	5(12,5)	1 (4,3)	11(16,9)	35 (9,7)
АЦЦП(+), <i>n</i> (%)	21(42,0)	36(40,9)	11(26,8)	27(58,7)	6(85,7)	10(24,4)	7(30,4)	26(40,0)	144(39,9)
Нет данных, <i>n</i> (%)	26(52,0)	43(48,9)	26(63,4)	17(37,0)	1(14,3)	26(63,4)	15(65,2)	28(45,1)	182(50,5)
Возраст, лет	57,0±11	54,4±11	51,6±23	57,5±12	53,7±5,9	54,6±15	53,7±13	50,3±14	54,1±14,3
Возраст на начало РА, лет	42,2±5,7	40,3±5,4	39,8±5,2	45,1±5,7	44,5±5,4	37,7±5,5	37,5±5,4	35,9±5,0	39,9±5,4, 1
Общая длительность лечения ГИБП, лет	4,80±4,4	2,02±1,7	1,74±1,7	2,26±2,7	1,13±0,8	3,23±3,2	2,90±3,4	2,43±2,1	2,65±2,85
Наблюдение в регистре, лет	1,25±1,0	0,82±1,0	0,53±0,7	0,57±0,9	1,07±1,2	1,07±1,0	0,70±1,0	1,02±1,1	0,88±1,00
DAS28(СОЭ)***	3,15±1,3	3,92±1,3	3,97±1,6	3,64±1,2	3,51±0,9	3,13±1,5	3,75±1,2	3,53±1,4	3,60±1,39
<i>Образование, <i>n</i>(%)</i>									
Высшее*	35 (70,0)	50(56,8)	21(51,2)	31(64,7)	2 (28,6)	21(51,3)	12(52,2)	44(67,7)	216(59,8)
Среднее	13(26,0)	33(35,7)	14(34,1)	9(19,6)	2(28,6)	11(26,8)	11(47,8)	14(21,5)	107(30,2)
Прочее**	1(2,0)	2(2,3)	3(7,3)	0	0	6(14,6)	0	3(4,6)	15(4,2)
Нет данных	1(2,0)	3(3,4)	3(7,3)	6(13,0)	3(42,9)	3(7,3)	0	4(6,2)	23(6,4)
<i>Связь начала РА с воспалительными заболеваниями половых органов, <i>n</i>(%)</i>									
Аднексит	2(4,0)	2(2,3)	0	1(2,2)	0	3(7,3)	1(4,3)	2(3,1)	11(3,0)
Эндометрит	5(10,0)	(4,5)	2(4,9)	1(2,2)	0	0	0	2(3,1)	14(3,9)
Кольпит	1(2,0)	0	0	0	0	0	0	1(1,5)	2(0,6)
Простатит	2(4,0)	0	2(4,9)	0	0	1(2,4)	0	0	5(1,4)
Уретрит	0	0	0	0	0	1(2,4)	0	0	1(0,3)
Боль в локтевых суставах в дебюте РА, <i>n</i> (%)	8(16,0)	23(26,1)	11(26,8)	7(15,2)	0	11(26,8)	4(17,4)	16(24,6)	80(22,2)
Припухлость локтевых суставов в дебюте РА, <i>n</i> (%)	5(10,0)	14(15,9)	6 (14,6)	4(8,7)	0	7(17,1)	2(8,7)	12(18,5)	50(13,9)
Припухлость плечевых суставов в дебюте РА <i>n</i> (%)	10(20,0)	16(18,2)	5(12,2)	4(8,7)	0	7(17,1)	0	12(12,5)	54(15,0)
<i>Вариант начала заболевания, <i>n</i>(%)</i>									
Острое	12 (29,3)	42(47,7)	15(65,2)	33(50,8)	27(58,7)	15(36,6)	24(48,0)	4(57,1)	172 (47,6)
Постепенное	23(56,1)	40(45,5)	7(30,4)	22(33,8)	11(23,9)	18(43,9)	22(44,0)	0	143(39,6)
Не отвечено	6 (14,6)	6 (6,8)	1(4,3)	10(15,4)	8(17,4)	8(19,5)	4(8,0)	3(42,9)	46(12,7)
<i>Гипертермия в дебюте РА, <i>n</i>(%)</i>									
Нет	23(46,0)	34(38,6)	20(48,8)	29(63,0)	4(57,1)	22(53,7)	13(56,5)	34(52,3)	179(49,6)
До 38,0°C	20(40,0)	40(45,5)	15(36,6)	7(15,2)	0	15(36,6)	9(39,1)	20(30,8)	126(34,9)
Выше 38,0°C	7(14,0)	14(15,9)	6(14,6)	10(21,7)	3(42,9)	4(9,8)	1(4,3)	11(16,9)	56(15,5)
Общая слабость в дебюте РА <i>n</i> (%)	30(60,0)	55(62,5)	25(61,0)	31(67,4)	2(28,6)	24(58,5)	17(73,9)	33(50,8)	217(60,1)
<i>Статус курения, <i>n</i>(%)</i>									
Никогда не курил	34(68,0)	52(59,1)	23(56,1)	20(43,5)	2(28,6)	21(51,2)	11(47,8)	34(52,3)	197(54,6)
Прекратил курение	6(12,0)	14(15,9)	5(12,2)	10(21,7)	1(14,3)	7(17,1)	8(34,8)	10(15,4)	61(16,9)
Продолжает курить	5(10,0)	13(14,8)	3(7,3)	6(13,0)	1(14,3)	4(9,8)	3(13,0)	9(13,8)	44(12,2)
Не известен	5(10,0)	9(10,2)	10(24,4)	10(21,7)	3(42,9)	9(22,0)	1(4,3)	12(18,5)	59(16,3)
Утренняя скованность в дебюте РА, мин	78±204	88±168	100±231	95±214	5,7±11	98±186	69±71	74±81	85±186
Потеря массы тела в дебюте, кг	3,4±6,8	2,9±5,3	2,7±4,2	4,2±7,1	1,4±3,8	1,7±3,7	2,8±5,1	3,6±8,8	3,06±6,27

Примечание: *в том числе, неоконченное высшее; **начальное или отсутствует; *** показатель, измеренный на последнем завершеном визите.

рактирующей успешность лечения, была принята достигнутая активность заболевания, оцененная по величине DAS28(СОЭ) на последнем завершеном визите.

Выявление факторов, описывающих исходное состояние пациента и статистически независимо связанных с достигнутой активностью, осуществлялось в 2 этапа.

На первом этапе отобраны переменные-кандидаты, которые в условиях однофакторного анализа были достоверно связаны с зависимой переменной (ЗП). Для оценки значимости связи качественных переменных с ЗП использовался однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм ANOVA), для порядковых — однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм ANOVA) с оценкой взвешенного линейного тренда по категориям, для количественных переменных использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

На втором этапе из отобранных переменных-кандидатов на основе метода обобщенного линейного моделирования путем обратного пошагового отбора формировалась математическая модель. Переменные удалялись из модели по одной до тех пор, пока связь всех оставшихся с зависимой переменной не достигла уровня статистической значимости.

Для выявления предикторов дифференцированной эффективности антицитокиновых препаратов в полученную модель поочередно добавлялось взаимодействие тестируемого показателя с использованным препаратом. Оценивалась статистическая значимость указанного взаимодействия. С учетом множественности тестов использовалась поправка Бонферони [5].

Результаты и их обсуждение Формирование базовой математической модели

Проведенный скрининг показателей, отражающих состояние пациента и статистически связанных с достигнутой активностью (потенциальных конфаундеров), позволил отобрать 17 переменных, представленных в *табл. 2*.

Далее в рамках многофакторного анализа (обобщенное линейное моделирование) путем обратного пошагового отбора было выделено 5 переменных достоверно независимо взаимно связанных с величиной DAS28(СОЭ) на последнем завершеном визите. Достигнутая активность заболевания была ниже у лиц с высшим образованием ($p=0,001$), получавших абатацепт и тоцилизумаб ($p=0,022$), у более

Таблица 2

Отобранные переменные кандидаты, статистически связанные с достигнутой активностью по DAS28(СОЭ), в условиях однофакторного анализа

Показатель	Значимость связи, p
Индекс массы тела (ИМТ)	0,028
Возраст	0,013
Возраст начала РА	0,045
Длительность наблюдения в регистре	< 0,001
Длительность утренней скованности в дебюте РА	0,026
Число визитов в ходе наблюдения в регистре	< 0,001
Используемый ГИБП	< 0,001
Образование	0,025
Рабочий статус (работает, не работает, учится)	0,049
Связь дебюта РА с воспалительным заболеванием половых органов	0,007
Боль в плечевых суставах в дебюте РА	0,044
Боль в тазобедренных суставах в дебюте РА	0,035
Припухлость плечевых суставов в дебюте РА	0,010
Припухлость локтевых суставов в дебюте РА	0,012
Боль в позвоночнике в дебюте РА	0,016
Боль в пояснице в дебюте РА	0,016
Ревматоидные узелки	0,005

молодых пациентов ($p=0,005$). Активность была выше у женщин, сообщавших о связи начала заболевания с эндометритом или аднекситом ($p=0,030$). Указанные показатели представлены в *табл. 3*. Они составили базовую математическую модель.

Поиск предикторов дифференцированного ответа на антицитокиновые препараты

В ходе произведенного скрининга 40 переменных на предмет статистически значимого взаимодействия с использованным антицитокиновым препаратом выявлено 6 факторов, представленных в *табл. 4*.

У курящих (куривших) лучшие результаты отмечены при терапии абатацептом (АБА) и ритуксимабом (РИТ) и относительно плохие при использовании ингибиторов ФНО α (иФНО α). При этом у курящих достигнутая активность заболевания на фоне применения АБА была ниже, чем у некурящих (*рис. 1*). При остром начале РА лучший результат зарегистрирован при назначении АБА (*рис. 2*). При указаниях в дебюте заболевания на боль, припухлость в локтевых суставах, припухлость плечевых суставов

Таблица 3

Факторы, достоверно и независимо связанные с достигнутой активностью по DAS28(СОЭ)

Показатель	Характер связи	Значимость связи, p
Образование	Ниже активность у лиц с высшим образованием	0,001
Используемый антицитокиновый препарат	Наименьшие значения активности у лиц, получающих абатацепт и тоцилизумаб	0,022
Связь дебюта РА с воспалительным заболеванием половых органов	Более высокая активность у женщин, сообщавших о связи с эндометритом или аднекситом	0,030
Длительность наблюдения в регистре	Активность снижается по мере нарастания срока наблюдения	< 0,001
Возраст	Достигнутая активность выше у пациентов старшего возраста	0,005

Предикторы дифференцированного ответа

Показатель	Характер взаимодействия	Статистическая значимость взаимодействия, <i>p</i>	
		без коррекции	с поправкой Бонферони
Курение	У курящих (куривших) лучше результаты при использовании АБА, РИТ и относительно плохие при ингибиторах ФНОα	< 0,001	<0,04
Вариант дебюта ревматоидного артрита	У пациентов с острым началом лучший результат при использовании АБА, худшие при использовании ТОЦ и ТОФ; у больных с постепенным началом лучшие результаты при использовании ТОЦ	0,001	0,04
Общая слабость в дебюте РА	У пациентов с симптомом слабости в дебюте РА результат хуже при использовании АДА, ЭТА, ТОФ	0,028	Нет данных
Боль в локтевых суставах в дебюте РА	У пациентов с анамнезом боли в локтевых суставах в дебюте лучшие результаты при использовании РИТ и АБА	0,034	Нет данных
Припухлость плечевых суставов в дебюте РА	Лучшие результаты при использовании АБА, РИТ	0,006	Нет данных
Припухлость локтевых суставов в дебюте РА	Лучшие результаты при использовании АБА, РИТ, относительно плохие результаты при использовании ИНФ, ТОЦ	0,003	Нет данных

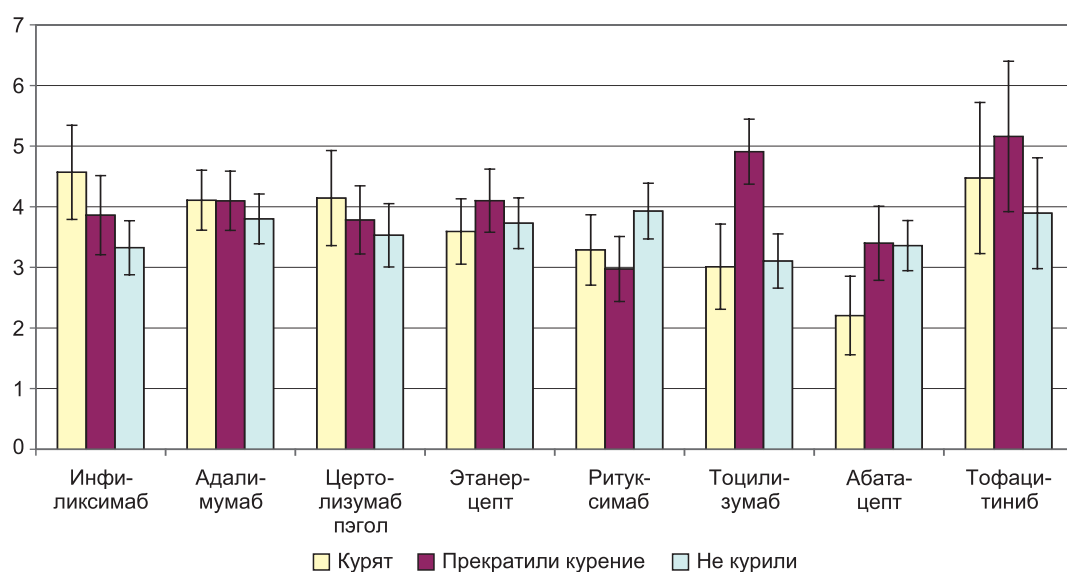


Рис. 1. Достигнутые индексы DAS28(COЭ) в зависимости от курения

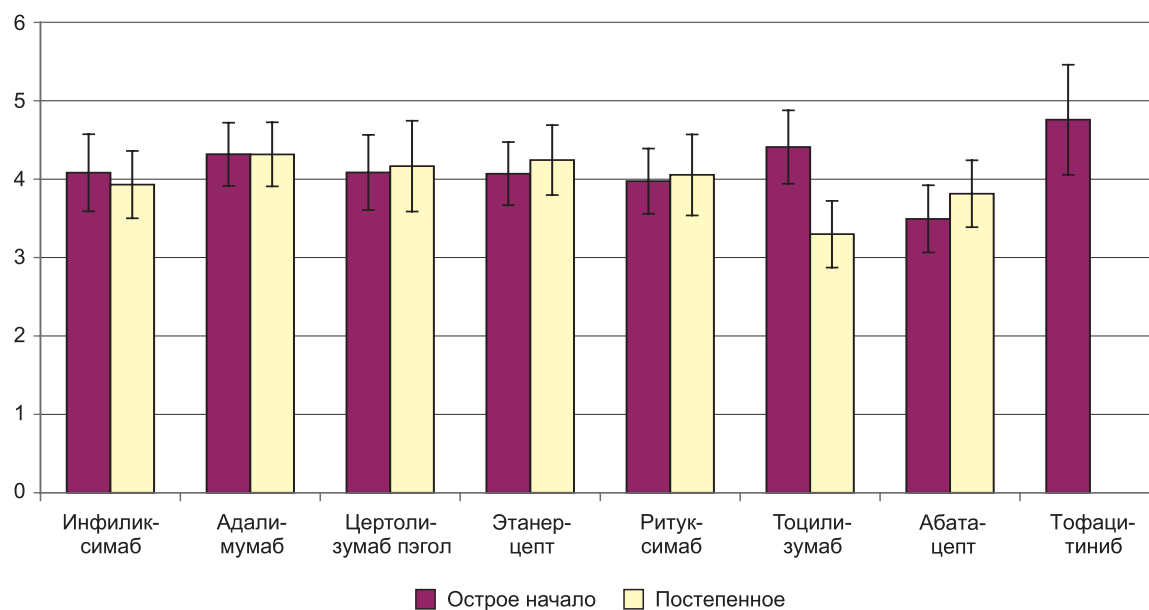


Рис. 2. Скорректированные значения DAS28(COЭ) в зависимости от варианта дебюта РА

лучшие результаты показаны при использовании АБА и РИТ.

Большая часть выявленных в настоящем исследовании предикторов достигнутой активности (см. табл. 3) в целом представляется вполне логичной. Так, лучшие результаты долгосрочного лечения среди лиц с более высоким образовательным уровнем обнаруживались во многих наблюдательных исследованиях при различных заболеваниях [6, 7].

Ранее нами демонстрировалось на выборке меньшего размера в регистре МЕРА улучшение результатов лечения в ходе наблюдения [8].

По данным различных регистров, пожилые пациенты с РА при терапии ГИБП при сравнении с другими возрастными группами демонстрируют более низкий эффект лечения, более частые инфекционные осложнения и серьезные побочные эффекты [9].

Не вполне ясны причины значительного ухудшения результатов лечения у женщин, связывавших начало заболевания с воспалительными заболеваниями половых органов (аднексит, эндометрит). Не представляется возможным исключить попадание в выборку пациентов с артритом, ассоциированным с инфекцией, ответ которого на традиционное лечение РА может отличаться от ожидаемого. Выявление независимого прогностического значения фактора используемого антицитокинового препарата свидетельствует о том, что в реальной практике имеются существенные различия в средней эффективности этих лекарственных средств.

Идея персонифицированной медицины подразумевает выделение групп пациентов, отличающихся по ответу на различные препараты от других лиц. Такое выделение позволяет обоснованно выбирать лечение для каждого пациента в зависимости от значений определенных показателей. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, направленные на выявление таких показателей. Масштабный поиск генетических, биохимических и иммунологических маркеров эффективности различных ГИБП пока не дал результатов, пригодных к внедрению в ежедневную клиническую практику [10]. С другой стороны, различия между пациентами в их ответе на таргетные препараты (т.е. препараты, точно направленные на отдельные звенья патогенеза) должны являться отражением неомогенности популяции пациентов с РА, наличием в ней подгрупп, различающихся по особенностям патогенеза болезни. Вне зависимости от причин формирования таких подгрупп можно ожидать, что они различаются и по каким-то клиническим проявлениям. Эта гипотеза тестировалась и была подтверждена в настоящем исследовании.

На роль фактора курения как возможного предиктора эффективности ГИБП указывалось в ранее опубликованных исследованиях [11, 12, 13]. Относительно низкий ответ на иФНОα получен и в нашем исследовании, что подтверждает значимость этого фактора для выбора препарата. Для лечения РА курящих или куривших пациентов, по-видимому, следует использовать АБА и РИТ и избегать назначения иФНОα.

В ряде исследований продемонстрирована связь эффективности АБА и РИТ с позитивностью по РФ и АЦЦП [10]. Значимость этих показателей для выбора ГИБП не удалось подтвердить в настоящем исследовании. Здесь, однако, нет противоречия с ранее полученными результатами. В выборке больных, среди которых преобладают серопозитивные пациенты, выявление у последних сходной эффективности различных препаратов вполне может сочетаться с фактом меньшей эффективности части препаратов у серонегативных лиц. Другой значимый предиктор, обнаруженный в нашем исследовании, — вариант начала заболевания. По полученным нами данным у пациентов с острым началом есть основания выбирать АБА и избегать назначения ТОЦ. Последний, однако, может оказаться предпочтительным у пациентов с вариантом постепенного развертывания заболевания. Оставшиеся 4 потенциальных предиктора утратили статистическую значимость при применении поправки Бонферони, что требует осторожного отношения к их трактовке. Тем не менее совокупное их рассмотрение наводит на мысль, что они описывают один из вариантов дебюта заболевания, при котором отмечается распространенное вовлечение суставов с выраженной экссудацией. Согласно полученным данным такой дебют может соответствовать более высокой эффективности препаратов с анти-В-клеточным действием (АБА и РИТ).

Ограничения настоящего исследования определяются относительно небольшим размером популяции включенных пациентов. Кроме того, возможны ошибки, характерные для наблюдательных исследований. Наблюдаемые связи могли оказаться эффектом не выявленного конфаундера. Обнаруженные закономерности, по-видимому, следует рассматривать как научные гипотезы, нуждающиеся в проверке в другой популяции больных РА.

Заключение. Индивидуализация терапии ГИБП может быть осуществлена на основе выделения клинических вариантов течения РА. Фактор курения и клиническая характеристика дебюта заболевания имеют большое значение в выборе эффективного антицитокинового препарата.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международные и российские рекомендации по лечению ревматических заболеваний. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» / Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 52(5). — С.477—494.

2. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J.S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73(3). — P.492—509.
3. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / J.A. Singh, K.G. Saag, S.L. Bridges [et al.] // *Arthritis Care & Research.* — 2016. — Vol. 68(1). — P.1—25.
4. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen, F.C. Breedveld, G.R. Burmester [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75(1). — P.3—15.
5. *Lehmann, E.L.* Multiple testing and simultaneous inference / E.L. Lehmann, J.P. Romano // *Testing statistical hypotheses.* — 3rd ed. — New York: Springer, 2005. — 786 p.
6. *Konski, A.* Effect of education level on outcome of patients treated on Radiation Therapy Oncology Group Protocol 90-03 / A. Konski, B.A. Berkey, K. Kian Ang. // *Cancer.* — 2003. — Vol. 98(7). — P.1497—1503.
7. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: data from CaPSURE / C.J. Kane, D.P. Lubeck, S.J. Knight [et al.] // *Urology.* — 2003. — Vol. 62(6). — P.1035—1039.
8. *Zhilyaev, E.V.* Efficacy of biologic treatment in cohort of rheumatoid arthritis patients in Moscow / E.V. Zhilyaev // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 17, suppl. 2. — P.8.
9. *Busquets, N.* Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients / N. Busquets, L. Carmona, X. Surisa // *Rheumatol. Clin.* — 2011. — Vol. 7(2). — P.104—112.
10. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability / B.V. Cuppen, P.M. Welsing, J.J. Sprengers [et al.] // *Rheumatology.* — 2016. — Vol. 55. — P.826—839.
11. *Soderlin, M.K.* The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug / M.K. Soderlin, I.F. Petersson, P. Geborek // *Scand. J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 41(1). — P.1—9.
12. *Mattey, D.L.* Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis / D.L. Mattey, A. Brownfield, P.T. Dawes // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36(6). — P.1180—1187.
13. 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, K.D. Watson, A.J. Silman [et al.] // *British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford).* — 2006. — Vol. 45(12). — P.1558—1565.

ПЕРЕВОД

© E.V. Zhilyaev, T.V. Mezenova, G.V. Lukina, E.N. Koltsova, E.I. Schmidt, 2017

УДК 616.72-002.77-085.275.3

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).65-70

EVIDENCE-BASED APPROACH TO BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. DATA FROM MOSCOW COMMON ARTHRITIS REGISTRY

ZHILYAEV EVGENY V., D. Med. Sci., professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of continuing professional education, acting chief doctor of CJSC «European Medical Center», Russia, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, tel. 8-499-252-21-04, e-mail: zhilyayev@mail.ru

MEZENOVA TATIANA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of continuing professional education, Russia, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1

LUKINA GALINA V., D. Med. Sci., professor of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Moscow City Rheumatological Center, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

KOLTSOVA EKATERYNA N., Head of the organizational-methodical Division of Rheumatology Research Institute of the Organization of health and healthcare management, Russia, 115184, Moscow, Bolshaya Tatarskaya str., 30

SCHMIDT EUGENIJA I., C. Med. Sci., Head of the Department of rheumatology of N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Russia, 117049, Moscow, Leninsky ave., 8

Abstract. *The goal of the study* is to identify the signs that allow to choose a biologic drug for a patient with rheumatoid arthritis to achieve minimal disease activity. **Material and methods.** The study includes 361 rheumatoid arthritis patients meeting the classification criteria of ACR (1987) or ACR/EULAR (2010) from the Moscow Arthritis Registry (MAR), who received a targeted disease modifying anti-rheumatic drug provided using funds from the regional or federal budget. In the process of enrollment through a survey, data were collected about clinical manifestations of the disease at the onset and subsequently. Upon enrollment and during every subsequent visit, activity was evaluated using DAS28(ESR). The search for choice predictors was conducted using a specially built multi-factor mathematical model with the achieved DAS28(ESR) value used as a dependent variable. A systematic search was conducted to identify parameters demonstrating, within the model, a significant interaction with the factor of the used biologic drug. **Results and discussion.** Smoking and the type of disease onset (acute or gradual), as well as tender and swollen elbow and shoulder joints at the onset of rheumatoid arthritis were identified as the most important factors for choice of drug. Smokers/ex-smokers demonstrated better results of the therapy with abatacept or rituximab and relatively poor results with TNF α inhibitors. In case of acute rheumatoid arthritis onset, better results were observed with abatacept. When complaints at the disease onset included tender, swollen elbow joints and swollen shoulder joints, better clinical-laboratory results were reported with abatacept and rituximab. **Conclusion.** Personalization of treatment with targeted drugs may be achieved by identifying clinical markers. The history of smoking and the clinical characteristic of disease onset are very important for the selection of an effective anti-cytokine medication.

Key words: rheumatoid arthritis, genetically engineered biological drugs, drug selection.

For reference: Zhilyaev EV, Mezenova TV, Lukina GV, Koltsova EN, Schmidt EI. Evidence-based approach to biological agents in rheumatoid arthritis. Data from Moscow common arthritis registry. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 65—70. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).65-70.

2. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J.S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73(3). — P.492—509.
3. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / J.A. Singh, K.G. Saag, S.L. Bridges [et al.] // *Arthritis Care & Research.* — 2016. — Vol. 68(1). — P.1—25.
4. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen, F.C. Breedveld, G.R. Burmester [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75(1). — P.3—15.
5. *Lehmann, E.L.* Multiple testing and simultaneous inference / E.L. Lehmann, J.P. Romano // *Testing statistical hypotheses.* — 3rd ed. — New York: Springer, 2005. — 786 p.
6. *Konski, A.* Effect of education level on outcome of patients treated on Radiation Therapy Oncology Group Protocol 90-03 / A. Konski, B.A. Berkey, K. Kian Ang. // *Cancer.* — 2003. — Vol. 98(7). — P.1497—1503.
7. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: data from CaPSURE / C.J. Kane, D.P. Lubeck, S.J. Knight [et al.] // *Urology.* — 2003. — Vol. 62(6). — P.1035—1039.
8. *Zhilyaev, E.V.* Efficacy of biologic treatment in cohort of rheumatoid arthritis patients in Moscow / E.V. Zhilyaev // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 17, suppl. 2. — P.8.
9. *Busquets, N.* Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients / N. Busquets, L. Carmona, X. Surisa // *Rheumatol. Clin.* — 2011. — Vol. 7(2). — P.104—112.
10. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability / B.V. Cuppen, P.M. Welsing, J.J. Sprengers [et al.] // *Rheumatology.* — 2016. — Vol. 55. — P.826—839.
11. *Soderlin, M.K.* The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug / M.K. Soderlin, I.F. Petersson, P. Geborek // *Scand. J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 41(1). — P.1—9.
12. *Mattey, D.L.* Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis / D.L. Mattey, A. Brownfield, P.T. Dawes // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36(6). — P.1180—1187.
13. 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, K.D. Watson, A.J. Silman [et al.] // *British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford).* — 2006. — Vol. 45(12). — P.1558—1565.

ПЕРЕВОД

© E.V. Zhilyaev, T.V. Mezenova, G.V. Lukina, E.N. Koltsova, E.I. Schmidt, 2017

УДК 616.72-002.77-085.275.3

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).65-70

EVIDENCE-BASED APPROACH TO BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. DATA FROM MOSCOW COMMON ARTHRITIS REGISTRY

ZHILYAEV EVGENY V., *D. Med. Sci., professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of continuing professional education, acting chief doctor of CJSC «European Medical Center», Russia, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, tel. 8-499-252-21-04, e-mail: zhilyayev@mail.ru*

MEZENOVA TATIANA V., *C. Med. Sci., associate professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of continuing professional education, Russia, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1*

LUKINA GALINA V., *D. Med. Sci., professor of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Moscow City Rheumatological Center, Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a*

KOLTSOVA EKATERYNA N., *Head of the organizational-methodical Division of Rheumatology Research Institute of the Organization of health and healthcare management, Russia, 115184, Moscow, Bolshaya Tatarskaya str., 30*

SCHMIDT EUGENIJA I., *C. Med. Sci., Head of the Department of rheumatology of N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Russia, 117049, Moscow, Leninsky ave., 8*

Abstract. *The goal of the study* is to identify the signs that allow to choose a biologic drug for a patient with rheumatoid arthritis to achieve minimal disease activity. **Material and methods.** The study includes 361 rheumatoid arthritis patients meeting the classification criteria of ACR (1987) or ACR/EULAR (2010) from the Moscow Arthritis Registry (MAR), who received a targeted disease modifying anti-rheumatic drug provided using funds from the regional or federal budget. In the process of enrollment through a survey, data were collected about clinical manifestations of the disease at the onset and subsequently. Upon enrollment and during every subsequent visit, activity was evaluated using DAS28(ESR). The search for choice predictors was conducted using a specially built multi-factor mathematical model with the achieved DAS28(ESR) value used as a dependent variable. A systematic search was conducted to identify parameters demonstrating, within the model, a significant interaction with the factor of the used biologic drug. **Results and discussion.** Smoking and the type of disease onset (acute or gradual), as well as tender and swollen elbow and shoulder joints at the onset of rheumatoid arthritis were identified as the most important factors for choice of drug. Smokers/ex-smokers demonstrated better results of the therapy with abatacept or rituximab and relatively poor results with TNF α inhibitors. In case of acute rheumatoid arthritis onset, better results were observed with abatacept. When complaints at the disease onset included tender, swollen elbow joints and swollen shoulder joints, better clinical-laboratory results were reported with abatacept and rituximab. **Conclusion.** Personalization of treatment with targeted drugs may be achieved by identifying clinical markers. The history of smoking and the clinical characteristic of disease onset are very important for the selection of an effective anti-cytokine medication.

Key words: rheumatoid arthritis, genetically engineered biological drugs, drug selection.

For reference: Zhilyaev EV, Mezenova TV, Lukina GV, Koltsova EN, Schmidt EI. Evidence-based approach to biological agents in rheumatoid arthritis. Data from Moscow common arthritis registry. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 65—70. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).65-70.

To date, 8 genetically engineered biological agents (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept, rituximab, abatacept and tocilizumab) and one targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug (tofacitinib) have been registered in Russia for the treatment of rheumatoid arthritis [1]. The drugs differ significantly in terms of their mechanisms of action and pharmacokinetics. According to the current guidelines, any of these medicinal products may be prescribed to patients who demonstrate inadequate response to the conventional basic therapy. Currently, there are no rules determining the first choice [2, 3]. Since the goal of the treatment of rheumatoid arthritis (RA) is stated as achieving remission or minimal activity, it can be assumed that the medicinal product that enables the achievement of the lowest disease activity without serious adverse events should be considered to be the best product for the given patient.

To date, no data have been obtained, which show that any of the targeted medicinal products has a superior clinical efficacy [4]. However, this does not mean that all medicinal products will be equally effective in each particular patient. Personalized treatment assume identifying patient populations that may be expected to have a higher efficacy or safety with particular medications. This require to find specific signs (predictors) for describing of such populations. This objective can not be achieved in a proper way within randomized studies, since the latter generally enroll carefully selected patient populations (that are usually far from the real practice), evaluate the efficacy of 1-2 product(s) and require a hypothesis formulated in advance.

Observational studies are more suitable for addressing this issue. However, their natural limitation is in the existence of initial natural differences in patients' characteristics: selecting this or that medicinal product, the doctor relies, knowingly or unconsciously, on some rules or considerations. Such differences, when there is a cause-effect relationship with the treatment outcome, may be mistakenly perceived as predictors of medicinal product efficacy. To avoid mistakes of this kind, certain indicators that are statistically related to the treatment outcome and characterize the patient's initial condition (confounders) should be identified and mathematically leveled. A multi-factor model can be built to identify such confounders. Subsequently, it may be used to identify the predictors of a differentiated response to investigational medicinal products. Indeed, in case if added to the model the interaction between the any studied factor and the variable indicating bDMARD/tsDMARD used demonstrates statistical significance, it gives reason to suppose that the effect of different medicinal products will be linked to the studied factor in a different way.

The goal of the study is to identify the signs that make it possible to choose a targeted drug for a patient with rheumatoid arthritis to achieve minimal disease activity.

Material and methods. The analysis includes patients from the Moscow Common Arthritis Registry (MCAR), Moscow residents, who received a biologic

agent (bDMARD) or a targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug (tsDMARD) provided using funds from the regional or federal budget. A compulsory condition for inclusion was that patient must sign an informed consent to their participation in the study and to the processing of the data for research purposes.

The patients satisfied the classification criteria for RA of the American College of Rheumatology (ACR, 1987) or the classification criteria of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR, 2010), were treated with bDMARD or tsDMARD at the date of the last completed visit and had all data needed to calculate the DAS28-ESR score. The patient's general characteristics are presented in *table 1*.

The study enrolled 361 patients, including 51 males (14.1%); mean age was 54.1 ± 14.3 years, and the age of disease onset was 39.9 ± 54.1 years. Rheumatoid factor (RF) positive patients prevailed – 299 (83%). Mean DAS28(ESR) score was 3.60 ± 1.39 .

Upon enrollment and during every subsequent visit, all patients:

- filled in HAQ (Health Assessment Questionnaire), EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) and RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data) questionnaires;
- passed an overall health assessment based on the non-graduated visual analogue scale (VAS);
- passed laboratory tests (complete blood count, ESR, C-reactive protein);
- had the number of tender and swollen joints out of 28 joints, and extra-articular manifestations of the disease assessed by the physician.

Statistical analysis was performed using SPSS 11.5 software (SPSS Inc., 1989-2002). The achieved disease activity assessed based on DAS28-ESR score on the last completed visit was taken as a target variable characterizing treatment success.

We performed search for the factors that characterize the patient's initial condition and are statistically non-interdependently related to the activity achieved (confounders) in two steps.

At the first step in univariate analysis candidate variables were selected, which were significantly related to the dependent variable (DV). To assess the significance of the relationship between the nominal variables and DV, univariate analysis of variance (ANOVA algorithm) was used. Relation of DV with ordinal variables we assessed by one-way analysis of variance with estimated weighted linear trend through categories (ANOVA algorithm). Spearman's rank correlation was used for scale variables.

At the second step, a mathematical model was built based on the selected candidate variables, using general linear modeling with backward stepwise variable selection. The variables were excluded from the model one by one, until the relationship of all remaining variables with the dependent variable reached a level of statistical significance.

Thereafter, the interaction of the variable being tested with the factor of used targeted drug was added sequentially to the resulting model to identify

General characteristics of RA patients enrolled

Parameter	Anti-cytokine product used								Total
	ABA	ADA	INF	RIT	TOF	TOC	CER	ETA	
Number of patients, <i>n</i>	50	88	41	46	7	41	23	65	361
Males, <i>n</i> (%)	8(16)	12(13.6)	7(17.1)	9(19.6)	1(14.3)	6(14.6)	2(8.7)	6(9.2)	51(14.1)
Seropositive, <i>n</i> (%)	48(96)	73(83.0)	28 (68.3)	45 (97.8)	6 (85.7)	34 (82.9)	21 (91.3)	44(67.7)	299(82.8)
<i>Anti-CCP status</i>									
Anti-CCP (-), <i>n</i> (%)	3(6.0)	9 (10.2)	4 (9.8)	2 (4.3)	0	5 (12.5)	1 (4.3)	11(16.9)	35 (9.7)
Anti-CCP(+), <i>n</i> (%)	21(42.0)	36 (40.9)	11 (26.8)	27 (58.7)	6 (85.7)	10 (24.4)	7(30.4)	26(40.0)	144(39.9)
N/A, <i>n</i> (%)	26(52.0)	43 (48.9)	26 (63.4)	17 (37.0)	1 (14.3)	26 (63.4)	15 (65.2)	28(45.1)	182(50.5)
Age, years	57.0±11	54.4±11	51.6±23	57.5±12	53.7±5.9	54.6±15	53.7±13	50.3±14	54.1±14.3
Age of RA onset, years	42.2±57	40.3±54	39.8±52	45.1±57	44.5±54	37.7±55	37.5±54	35.9±50	39.9±54.1
Total duration of bDMARD/ tsDMARD treatment, years	4.80±4.4	2.02±1.7	1.74±1.7	2.26±2.7	1.13±0.8	3.23±3.2	2.90±3.4	2.43±2.1	2.65±2.85
Monitoring in the register, years	1.25±1.0	0.82±1.0	0.53±0.7	0.57±0.9	1.07±1.2	1.07±1.0	0.70±1.0	1.02±1.1	0.88±1.00
DAS28(ESR)***	3.15±1.3	3.92±1.3	3.97±1.6	3.64±1.2	3.51±0.9	3.13±1.5	3.75±1.2	3.53±1.4	3.60±1.39
<i>Education, n (%)</i>									
Higher*	35 (70.0)	50 (56.8)	21 (51.2)	31 (64.7)	2 (28.6)	21 (51.3)	12 (52.2)	44(67.7)	216(59.8)
Secondary	13 (26.0)	33 (35.7)	14 (34.1)	9 (19.6)	2 (28.6)	11 (26.8)	11 (47.8)	14(21.5)	107(30.2)
Other**	1(2.0)	2(2.3)	3(7.3)	0	0	6(14.6)	0	3(4.6)	15(4.2)
N/A	1(2.0)	3(3.4)	3(7.3)	6(13.0)	3(42.9)	3(7.3)	0	4(6.2)	23(6.4)
<i>Relationship between RA onset and inflammatory diseases of the reproductive system, n (%)</i>									
Adnexitis	2(4.0)	2(2.3)	0	1(2.2)	0	3(7.3)	1(4.3)	2(3.1)	11(3.0)
Endometritis	5(10.0)	(4.5)	2(4.9)	1(2.2)	0	0	0	2(3.1)	14(3.9)
Colpitis	1(2.0)	0	0	0	0	0	0	1(1.5)	2(0.6)
Prostatitis	2(4.0)	0	2 (4.9)	0	0	1(2.4)	0	0	5(1.4)
Urethritis	0	0	0	0	0	1(2.4)	0	0	1(0.3)
Tender elbow joints at RA onset, <i>n</i> (%)	8(16.0)	23 (26.1)	11 (26.8)	7(15.2)	0	11 (26.8)	4(17.4)	16(24.6)	80(22.2)
Swollen elbow joints at RA onset, <i>n</i> (%)	5(10.0)	14 (15.9)	6 14.6)	4(8.7)	0	7(17.1)	2(8.7)	12(18.5)	50(13.9)
Swollen shoulder joints at RA onset, <i>n</i> (%)	10(20.0)	16 (18.2)	5(12.2)	4(8.7)	0	7(17.1)	0	12(12.5)	54(15.0)
<i>Disease onset, n (%)</i>									
Acute	12 (29.3)	42 (47.7)	15 (65.2)	33(50.8)	27(58.7)	15 (36.6)	24 (48.0)	4(57.1)	172 (47.6)
Gradual	23(56.1)	40 (45.5)	7(30.4)	22(33.8)	11(23.9)	18 (43.9)	22 (44.0)	0	143(39.6)
Not answered	6 (14.6)	6 (6.8)	1(4.3)	10(15.4)	8(17.4)	8(19.5)	4(8.0)	3(42.9)	46(12.7)
<i>Hyperthermia at RA onset, n (%)</i>									
No	23(46.0)	34 (38.6)	20 (48.8)	29(63.0)	4(57.1)	22 (53.7)	13 (56.5)	34(52.3)	179(49.6)
Yes 38.0°C	20(40.0)	40 (45.5)	15 (36.6)	7(15.2)	0	15 (36.6)	9(39.1)	20(30.8)	126(34.9)
>38.0°C	7(14.0)	14 (15.9)	6(14.6)	10(21.7)	3(42.9)	4(9.8)	1(4.3)	11(16.9)	56(15.5)
General weakness at RA onset, <i>n</i> (%)	30(60.0)	55 (62.5)	25 (61.0)	31(67.4)	2(28.6)	24 (58.5)	17 (73.9)	33(50.8)	217(60.1)
<i>Smoking status, n (%)</i>									
Never smoked	34(68.0)	52(59.1)	23 (56.1)	20(43.5)	2(28.6)	21 (51.2)	11 (47.8)	34(52.3)	197(54.6)
Stopped smoking	6(12.0)	14(15.9)	5(12.2)	10(21.7)	1(14.3)	7(17.1)	8(34.8)	10(15.4)	61(16.9)
Continues smoking	5(10.0)	13(14.8)	3(7.3)	6(13.0)	1(14.3)	4(9.8)	3(13.0)	9(13.8)	44(12.2)
Unknown	5(10.0)	9(10.2)	10 (24.4)	10(21.7)	3(42.9)	9(22.0)	1(4.3)	12(18.5)	59(16.3)
Morning stiffness at RA onset, <i>min</i>	78±204	88±168	100±231	95±214	5.7±11	98±186	69±71	74±81	85±186
Weight loss on onset, <i>kg</i>	3.4±6.8	2.9±5.3	2.7±4.2	4.2±7.1	1.4±3.8	1.7±3.7	2.8±5.1	3.6±8.8	3.06±6.27

* Including incomplete higher education; ** primary or none; *** parameter measured during the last completed visit.

the predictors of differentiated efficacy of anti-cytokine products. The statistical significance of such interaction was estimated. Given the multiplicity of tests, the Bonferroni correction was used [5].

Results and discussion

Formation of a basic mathematical model

Screening of the indicators that reflect the patient's condition and are statistically linked to the activity achieved (potential confounders) made it possible to select 17 variables that are presented in *table 2*.

Subsequently, 5 variables statistically independently related to the achieved DAS28(ESR) value were identified using multivariate analysis (general linear modeling) with backward stepwise variables selection. Disease activity achieved was lower in persons with a higher education ($p = 0.001$), who were treated with abatacept or tocilizumab ($p = 0,022$), in younger patients ($p = 0.005$). Disease activity was higher in females who reported that disease onset was related with endometritis or adnexitis ($p = 0.030$). These indicators are presented in *table 3*. They formed a basic mathematical model.

Search for predictors of differentiated response to anti-cytokine products

The screening of 40 variables for a statistically significant interaction with the anti-cytokine product used identified 6 factors that are presented in *table 4*.

Table 2

Selected candidate variables statistically related to efficacy achieved (based on DAS28-ESR) in univariate analysis

Parameter	Relationship significance, p
Body mass index (BMI)	0.028
Age	0.013
Age of RA onset	0.045
Duration of monitoring in the register	< 0.001
Duration of morning stiffness at RA onset	0.026
Number of visits during monitoring in the register	< 0.001
GEBP used	< 0.001
Education	0.025
Employment status (employed, unemployed, student)	0.049
Relationship between RA onset and inflammatory disease of the reproductive system	0.007
Tender shoulder joints at RA onset	0.044
Tender hip joints at RA onset	0.035
Swollen shoulder joints at RA onset	0.010
Swollen elbow joints at RA onset	0.012
Spinal pain at RA onset	0.016
Back pain at RA onset	0.016
Rheumatoid nodules	0.005

Table 3

Factors significantly and independently related to achieved disease activity (based on DAS28-ESR)

Parameter	Nature of relationship	Relationship significance, p
Education	Activity is lower in persons having a higher education	0.001
Anti-cytokine product used	Persons treated with abatacept or tocilizumab have the lowest activity index	0.022
Relationship between RA onset and inflammatory disease of the reproductive system	Activity was higher in females who reported that disease onset was connected with endometriosis or adnexitis	0.030
Duration of monitoring in the register	Activity decreases as monitoring duration increases	< 0.001
Age	Activity achieved is higher in older patients	0.005

Table 4

Differentiated response predictors

Parameter	Nature of interaction	Statistical significance of interaction, p	
		without correction	with Bonferroni correction
Smoking	Smokers/ex-smokers achieve better results with ABA, RIT and relatively poor results with TNF inhibitors	< 0.001	< 0.04
Type of RA onset	Patients with an acute RA onset achieve the best result with ABA and the worst results with TOC and TOF, while patients with a gradual onset achieve the best results with TOC	0.001	0.04
General weakness at RA onset	Patients with weakness at RA onset demonstrate worse results with ADA, ETA and TOF	0.028	NS
Tender elbow joints at RA onset	Patients with a history of tender elbow joints at RA onset demonstrate the best results with RIT and ABA,	0.034	NS
Swollen shoulder joints at RA onset	The best results are achieved with ABA, RIT	0.006	NS
Swollen elbow joints at RA onset	The best results are achieved with ABA, RIT; and relatively poor results are achieved with INF, TOC	0.003	NS

NS – not significant.

Smokers/ex-smokers demonstrated better results of the therapy with abatacept (ABA) or rituximab (RIT) and relatively poor results with TNF α inhibitors (and TNF α). In smokers, disease activity achieved during the use of ABA was lower than in non-smokers (fig. 1). In case of acute RA onset, better results were reported with ABA (fig. 2). When complaints at the disease onset included tender, swollen elbow joints and swollen shoulder joints, better results were demonstrated with ABA and RIT.

Generally, most of the predictors of achieved activity (table 3), which have been identified in this study, seem to be quite logical. For example, better results of long-term treatment of patients having a higher level of education were observed in many observational studies for different diseases [6, 7].

Previously, we demonstrated, using a smaller sample from the MCAR register, improvement of treatment results in the course of observation [8].

According to data from multiple registers, elderly RA patients treated with bDMARDs, when compared

with other age groups, demonstrate a lower therapeutic effect, a higher frequency of infectious complications and serious adverse reactions [9].

The causes of a considerable poor treatment results in women who linked RA onset to inflammatory diseases of the reproductive system (adnexitis, endometritis) are not quite clear. It can not be excluded that the study population includes patients with infection-associated arthritis, the response of which to conventional RA therapy may differ from the expected response.

The discovery of an independent prognostic importance of the factor of used anti-cytokine product testifies that in real practice there are considerable differences in average efficacy of such medicinal products.

The idea of personalized medicine implies the identification of patient populations that differ from other people in terms of response to different medicinal products. Such differentiation enables an informed choice of treatment for every patient, based on the

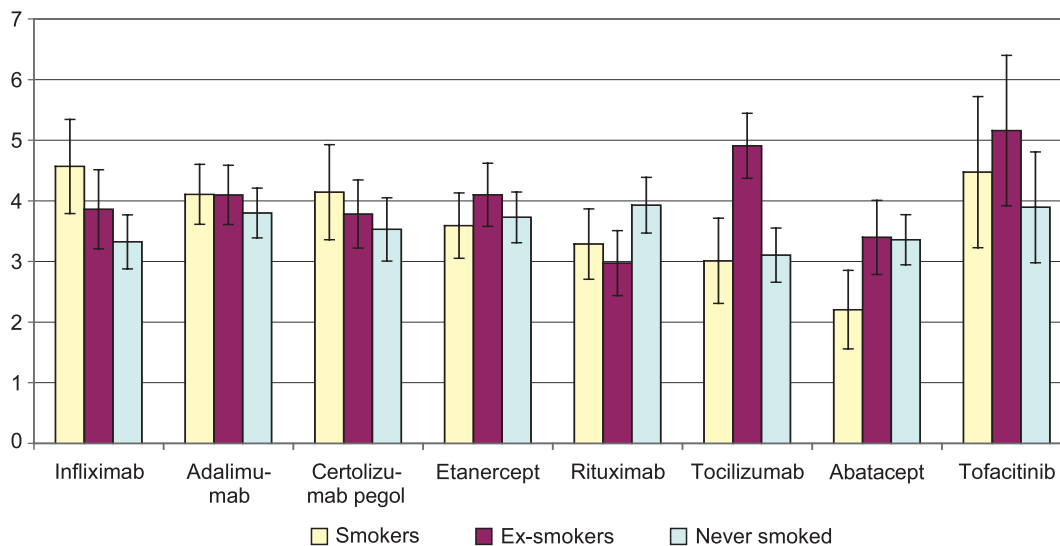


Fig. 1. Adjusted DAS28(ESR) achieved depending on smoking status

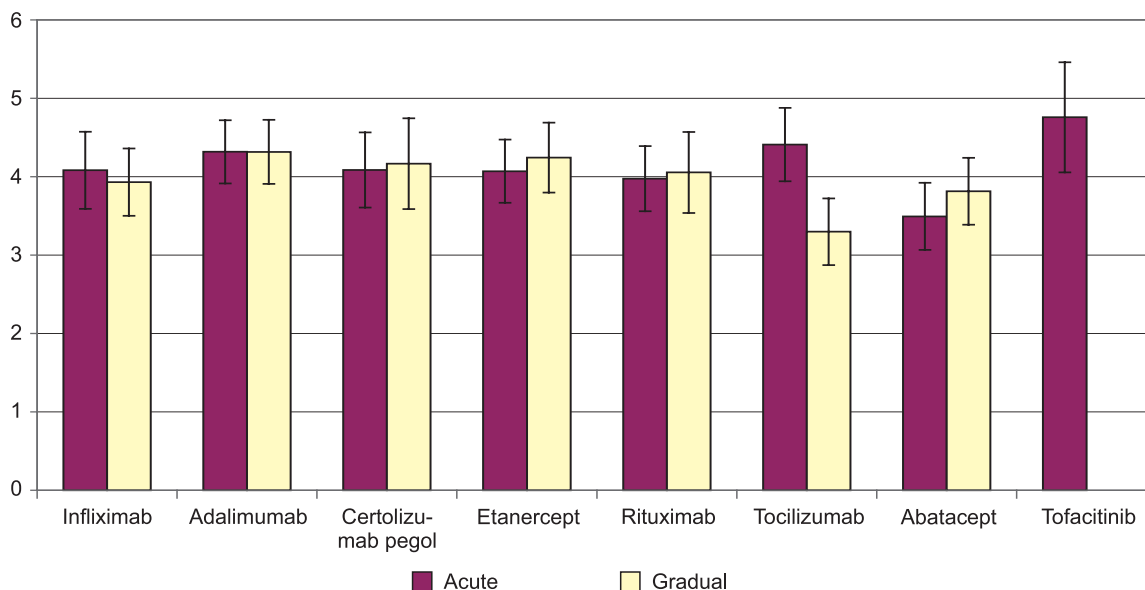


Fig. 2. Adjusted DAS28(ESR) based on the nature of RA onset

values of certain indicators. Currently, intensive studies are underway to identify such indicators. A wide search for genetic, biochemical and immunological markers of efficacy of different GEBPs has not yet produced any results that could be implemented in daily clinical practice [10].

On the other hand, the differences between patients in terms of their response to targeted drugs (i.e. medicines for particular pathogenetic targets) should reflect the non-homogeneity of the population of RA patients, and the existence of sub-populations having different specifics of pathogenesis of the disease. Irrespectively of the reasons why such sub-populations are singled out, it may be expected that they differ in some clinical manifestations. This hypothesis was tested and was confirmed in this study.

The role of smoking as a potential predictor of GEBP efficacy was pointed out in previously published studies [11, 12, 13]. Relatively low rates of response to TNF α inhibitors were obtained also in our study, which confirms the importance of this factor for the choice of a targeted drug. It seems that ABA and RIT should be used for the treatment of smokers or ex-smokers with RA, and TNF α inhibitors should be avoided.

A number of studies demonstrated a relationship between ABA and RIT efficacy and RF and anti-CCP positive status [10]. The importance of these indicators for bDMARD choice was not confirmed in this study. However, there is no contradiction with the results obtained earlier. In the cohort of patients, in which seropositive subjects prevail, a similar efficacy of different medicinal products in such subjects really may mask the fact that some medicinal products are less effective in seronegative patients.

The variant of RA onset is another important predictor identified in our study. Based on our data, there are reasons to choose ABA and to avoid TOC in patients with an acute onset of the disease. However, the latter drug may be more preferable in patients with a gradual onset of the disease.

The remaining 4 potential predictors lost their statistical significance after the Bonferroni correction was applied, which requires a careful attitude to their interpretation. However, looking at all of them in entirety suggests that they describe one possible pattern of RA onset, when a widespread involvement of joints with severe exudation is observed. According to the data obtained, such onset may correspond to a higher efficacy of bDMARDs with an anti-B cell action (ABA and RIT).

The limitations of this study result from a relatively small size of the population of enrolled patients. In addition errors that are typical for observational studies may occur: Relationships observed could result from the effects produced by an unidentified confounder. Apparently, the rules discovered should be treated as scientific hypotheses requiring verification in another population of RA patients.

Conclusion. Personalization of anti-cytokine treatment may be achieved by identifying clinical types of RA progression. The smoking factor and the clinical characteristic of disease onset are very important for the selection of an effective anti-cytokine drug.

Study transparency. *The study had no sponsor support. The authors bear full responsibility for submission of the final version of manuscript for printing.*

Declaration of financial and other interest. *All authors participated in study concept and design development, as well as in manuscript writing. The final version of manuscript was approved by all authors. The authors received no fee for the study.*

REFERENCES

1. Nasonov EL, Mazyrov VI, Karateev DE et al. Mezhdunarodnye i rossijskie rekomendacii po lecheniju revmaticheskikh zabozevanij. Proekt rekomendacij po lecheniju revmatoidnogo artrita Obsshherossijskoj obshhestvennoj organizacii «Associacija revmatologov Rossii» [International and Russian recommendations on the treatment of rheumatic diseases; Draft recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis of the all-Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia"]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]. 2014; 52 (5): 477-494.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (3): 492-509.
3. Singh JA, Saag KG, Bridges SL et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. 2016; 68 (1): 1-25.
4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016; 75 (1): 3-15.
5. Lehmann EL, Romano JP. Multiple testing and simultaneous inference. Testing statistical hypotheses, 3rd ed. New York: Springer. 2005; 786 p.
6. Kanski A, Berkey BA, Kian Ang K. Effect of education level on outcome of patients treated on Radiation Therapy Oncology Group Protocol 90-03. Cancer. 2003; 98 (7): 1497-1503.
7. Kane CJ, Lubeck DP, Knight SJ et al. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: data from CaPSURE. Urology. 2003; 62 (6): 1035-1039.
8. Zhilyaev EV. Efficacy of biologic treatment in cohort of rheumatoid arthritis patients in Moscow. Int J Rheum Dis. 2014; 17 (2): 8.
9. Busquets N, Carmona L, Surisa X. Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients. Rheumatol Clin. 2011; 7 (2): 104-112.
10. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. Rheumatology. 2016; 55: 826-839.
11. Soderlin MK, Petersson IF, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. Scand J Rheumatol. 2012; 41 (1): 1-9.
12. Mathey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2009; 36 (6): 1180-1187.
13. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ et al. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford). 2006; 45 (12): 1558-1565.