



Оценка активности иммунновоспалительного процесса при ревматоидном артрите — клинические индексы и лабораторные маркеры: влияние инфекции COVID-19

Коновалов К. М., Баранов А. А., Лапкина Н. А., Абайтова Н. Е., Борисова О. Л.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) — иммунновоспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, представляющее существенное бремя для пациентов и для системы здравоохранения. Контроль воспаления при РА определяет прогноз заболевания, и достижение ремиссии или низкой активности заболевания является приоритетной задачей для практикующего специалиста. Оценка эффективности текущей схемы лечения РА у конкретного пациента зависит от величины индексов активности и динамики их изменения. Используемые в рутинной современной клинической практике индексы активности РА являются плодом кропотливого полувеккового поиска оптимального набора клинических, лабораторных и инструментальных параметров, наиболее полно отражающих подлежащие патогенетические механизмы воспаления при РА. Не вошедшие в эти индексы рутинные показатели анализа крови могут являться ценным дополнением картины заболевания. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, имеет сходные патогенетические механизмы с иммунновоспалительными ревматическими заболеваниями, а её клинические и лабораторные последствия в виде постковид-19-синдрома, затрудняют оценку активности РА с использованием существующих индексов активности, ставят вопрос о необходимости принимать их во внимание при оценке эффективности и выборе тактики лечения пациента с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; COVID-19; активность заболевания

Для цитирования: Коновалов К. М., Баранов А. А., Лапкина Н. А., Абайтова Н. Е., Борисова О. Л. Оценка активности иммунновоспалительного процесса при ревматоидном артрите — клинические индексы и лабораторные маркеры: влияние инфекции COVID-19. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(1):49–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0081>. EDN: VTUIXK.

Поступила: 11.02.2025. **В доработанном виде:** 12.03.2025. **Принята к печати:** 14.03.2025. **Опубликована:** 24.03.2025.

Clinical indices and laboratory markers for evaluating the immune-mediated inflammation in rheumatoid arthritis: the impact of COVID-19

Kirill M. Konovalov, Andrey A. Baranov, Natalia A. Lapkina, Natalia E. Abaytova, Olga L. Borisova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated inflammatory disease of unknown etiology that represents a considerable burden for both the patient and the healthcare system. The degree to which inflammation is being controlled determines the prognosis; therefore, achieving remission or low disease activity is of paramount importance to medical practitioners. The effectiveness of the currently employed treatment regimen for a specific patient is determined by the disease activity indices and the change in their values during treatment. The commonly used RA disease activity indices are the result of a painstaking search for the optimal set of clinical, laboratory and instrumental parameters reflecting the underlying pathogenesis of inflammation in RA spanning half a century. Routine laboratory tests not included in these indices can nevertheless provide additional valuable information regarding the disease. The new coronavirus infection, COVID-19, has similar pathogenetic mechanisms with immunoinflammatory rheumatic diseases, and its clinical and laboratory consequences in the form of

postcovid-19 syndrome, make it difficult to assess the activity of RA using existing activity indices, raise the question of the need to take them into account when assessing the effectiveness and choosing the tactics of treatment of a patient with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; COVID-19; disease activity

For citation: Kononov KM, Baranov AA, Lapkina NA, Abaytova NE, Borisova OL. Clinical indices and laboratory markers for evaluating the immune-mediated inflammation in rheumatoid arthritis: the impact of COVID-19. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(1):49–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0081>. EDN: VTUIXK.

Received: 11.02.2025. **Revision received:** 12.03.2025. **Accepted:** 14.03.2025. **Published:** 24.03.2025.

Актуальность / Relevance

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к инвалидности, развитию тяжёлой коморбидной патологии и как следствие сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Средняя распространённость РА в развитых странах, по последним данным, колеблется от 0,5 до 1,0%, с существенной вариабельностью в зависимости от социально-демографических и этнических особенностей изучаемой популяции, а также доступности медицинских ресурсов. Стандартизованная по возрасту заболеваемость РА в мире также неоднородна, от 3,92 на 100 тыс. в Океании до 21,46 на 100 тыс. в Северной Америке [2]. По данным российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,6% от общей популяции. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни [3]. Современная тактика ведения больных РА заключается в тщательном контроле (стратегия «treat-to-target») за воспалением. Её основной целью является достижение ремиссии или низкой активности заболевания. У пациентов, находящихся в ремиссии (или имеющих низкую активность) функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания [4].

Индексы активности: предпосылки и эволюция / Preconditions and the evolution of activity indices

Современную клиническую практику, а также процесс апробации инновационных лекарственных препаратов для лечения ревматоидного артрита невозможно представить без общепринятых методов оценки его активности. Сравнительно недавно формальных критериев активности не существовало, и каждый клиницист использовал при оценке то, что считал нужным. Так, в 1980–1983 гг. в Великобритании было проведено исследование критериев активности РА, используемых клиницистами, изложение результатов которого начиналось с «...Мы мало знаем о том, какие критерии

активности заболевания при РА на самом деле используются практикующими ревматологами, и какой вклад каждый из них оказывает на оценку течения болезни клиницистом». Опрошенные ревматологи не только основывали оценку активности на разных наборах клинических (в частности, утренней скованности, субъективной оценке боли и активности, наличии внесуставных проявлений, побочных эффектов от терапии, функциональном классе, суставном индексе, силе хвата), лабораторных (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровне ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов) и визуализационных (характеристике эрозий) критериев, но и по-разному ранжировали их вклад в общую величину активности. [5]. Очевидно, что при таком подходе и единомоментная оценка активности, и оценка динамики активности РА у одного и того же пациента разными ревматологами могут существенно отличаться.

В то же время, в СССР уже действовала рабочая классификация РА, принятая в октябре 1980 года. Отечественными специалистами при определении активности РА использовались подходы, принятые для системной красной волчанки, острой ревматической лихорадки. Активность РА в рамках этой классификации оценивалась на основе величин трёх клинических признаков (длительность утренней скованности, выраженности гипертермии и экссудативных изменений в суставах) и трёх лабораторных показателей (доля α_2 -глобулинов, СОЭ в мм/ч, и СРБ (тест преципитации в капиллярах)), с результирующей бальной оценкой, соответствующей определённым степеням (от «0» (отсутствие) до «III» (максимальной)) активности болезни [6].

В 1993 году Американская Коллегия Ревматологов предложила набор ключевых критериев, которые рекомендуется включать при дизайне клинических исследований методов лечения РА (в том числе нефармакологических), ссылаясь на «...вводящую в замешательство гетерогенность оцениваемых в клинических исследованиях показателей». В предложенный список вошли клинические (количество припухших и болезненных суставов, известное как ACR 66/68, по числу оцениваемых суставов; оценка боли; оценка активности заболевания

и функционального статуса пациентом; оценка активности врачом), лабораторные (СОЭ или СРБ) и, в некоторых случаях, инструментальные критерии. [7] Однако, оставался нерешённым вопрос пороговых величин, которые позволили бы судить о необходимости принятия клинических решений в отношении конкретного пациента и его активности заболевания.

С течением времени предлагались расчётные индексы активности, позволяющие быстро и, что немаловажно, единым для всех практикующих ревматологов образом судить о текущей активности ревматоидного артрита и эффективности его лечения. Одним из первых являлся Disease Activity Score (DAS) [8], использовавший индекс Ritchie, число припухших суставов (ЧПС), общую оценку активности больным (ООАБ) и СОЭ.

Что касается суставного счёта, в XX веке был предложен ряд суставных индексов, как взвешенных (по площади оцениваемых суставов), так и нет. В 1957 году *Lansbury J.* [9], предложил оценивать общую площадь задействованных суставов (исходя из известной величины суммарной площади суставов — 1000 см²). Разработанный в 1968 г. *Ritchie D. M. и соавт.* индекс [10], включал оценку 78 суставов, разделённых на 53 суставные зоны. Пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, и плюснефаланговые суставы выделялись в отдельные группы, которые оценивались по одному, наиболее болезненному суставу в соответствующей группе. Каждый сустав (или группа суставов) получал от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности боли в нём. Необходимость балльной оценки болезненности вносила существенную вариабельность в результаты обследования одного и того же пациента разными ревматологами. В 1986 г. *Hart L. E. и соавт.* [11], предложили оценивать эти же группы суставов без использования градаций болезненности. Анализируя существовавшие на тот момент суставные индексы, *Thompson P. W. и соавт.* [12], в 1987 г. предложили собственный вариант с использованием 38 суставов и присвоением каждому своего «веса», соответствующего площади поражённого сустава — так, коленный сустав соответствовал 95 баллам, а плюснефаланговый — только 3. Альтернативным методом оценки являлся упомянутый выше счёт ACR 66/68. В 1993 г. *Prevoo M. L. и соавт.* [13], в проспективном исследовании оценили валидность и надёжность использовавшихся на тот момент методов подсчёта суставов, и пришли к выводу об отсутствии выраженного преимущества какого-либо из них. С учётом простоты определения и сравнимой надёжности, предпочтение было отдано 28-суставному счёту, который использовался во всех последующих клинических индексах активности РА.

Несмотря на многообразие предложенных индексов и различия в методах их вычисления, в основу каждой из них легли одни и те же клинические (число болезненных суставов (ЧБС), ЧПС, ООАБ, общая оценка активности врачом (ООАВ)) и лабораторные (СОЭ или СРБ) показатели. На основе DAS была разработана версия с использованием 28-суставного счёта — DAS28-СОЭ ($\text{DAS28-СОЭ} = 0,56 * \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 * \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 * \ln \text{СОЭ} + 0,014 * \text{ООАБ}$) [14], а также с использованием СРБ вместо СОЭ — DAS28-СРБ ($\text{DAS28-СРБ} = 0,56 * \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 * \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,36 * \ln (\text{СРБ} + 1) + 0,014 * \text{ООАБ}$) [15]. Расчёт разновидностей DAS требовал математических преобразований, выполнение которых вручную в рамках приёма врача-ревматолога представляло определённые сложности, ввиду чего зарубежными авторами были предложены Simplified Disease Activity Index (SDAI = ЧБС + ЧПС + СРБ + ООАБ + ООАВ) [16] и Clinical Disease Activity Index (CDAI = ЧБС + ЧПС + ООАБ + ООАВ) [17], отличающиеся простотой подсчёта. В 2005 году *Балабанова Р. М. и Олюнин Ю. А.* [18], предложили использовать упрощённый показатель воспалительной активности (ПВА) $\text{РА} = 10\text{ЧПС} + \text{ООАБ} + \text{СОЭ}$.

Индексы активности РА в современной клинической практике / Rheumatoid arthritis disease activity indices in modern clinical practice

Клиническими рекомендациями в настоящий момент рекомендуется использование шкалы DAS28-СОЭ для оценки активности РА [19]. Она включает число болезненных суставов, число припухших суставов, величину СОЭ, определённую по Вестергрену в мм/ч, а также общую оценку активности больным, определяемую по визуальной аналоговой шкале.

Единожды вычисленное значение индекса активности DAS28 является основанием судить об активности заболевания в конкретный момент времени. Динамика индексов активности (прежде всего, DAS28) на фоне терапии используется для оценки эффективности терапии и принятия решения об её продолжении или дальнейшей интенсификации.

Что касается ремиссии РА, клинические рекомендации предлагают использовать следующее определение: СРБ, ЧПС, СРБ (в мг/дл), ООАБ должны быть равны 1 или менее. Такое определение под названием Boolean-критериев («логических» критериев) было дано в 2011 г. совместной Американской Коллегией Ревматологов и Европейской Лигой против Ревматизма [20]. Примечательно, что в 2022 году авторы предлагают несколько иной подход, с менее строгими требованиями к ООАБ, поскольку такое определение в большей мере соответствует ремиссии по DAS28 [21].



Оценка активности и ремиссии РА, вне зависимости от используемой шкалы, основывается на одних и тех же показателях — числе болезненных и припухших суставов, величине СОЭ или СРБ, а также субъективной оценке активности пациентом или врачом по визуальной аналоговой шкале. Каждый компонент используемых в современной клинической практике индексов активности может являться источником неточности. В частности, поскольку для пациента представляет сложность дифференцировать собственно РА и аккомпанирующую фибромиалгию, значения ЧБС и ООАБ могут оказаться завышены; сопутствующий воспалительный фенотип остеоартрита может влиять на оценку ЧПС и ЧБС; СОЭ и СРБ не являются специфичными для РА маркерами, кроме того, степень их снижения на фоне терапии некоторыми препаратами — ингибиторами интерлейкина-6 (ИЛ-6), ингибиторами фактора некроза опухоли — альфа (ФНО- α), ингибиторами JAK-киназ может не соответствовать степени клинического улучшения. [22] Наконец, качество оценки клинических проявлений и субъективной оценки активности в известной мере зависит от квалификации специалиста, проводящего такую оценку [23]

Многopараметрические индексы активности / Multiparametric activity indices

В рамках поиска объективного количественного метода измерения активности ревматоидного артрита разрабатывались многopараметрические индексы, использующие исключительно лабораторные показатели. Так, в 2013 году была опубликована работа [24], в которой были отобраны 12 биомаркеров (СРБ, интерлейкин-6, рецептор к ФНО 1 типа, эпидермальный фактор роста, васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, хрящевой гликопротеин-39, матриксные металлопротеиназы 1 и 3, сывороточной амилоидный белок А, лептин и резистин), определяемых в сыворотке крови с помощью коммерчески доступных наборов, и предложен индекс Multibiomarker Disease Activity (MBDA), вычисляемый на их основе. Согласно данным метаанализа [25], значения MBDA могут использоваться для оценки активности РА и предсказания рентгенологического прогрессирования РА. В широкой клинической практике он в настоящий момент, однако, не используется. Исследователями из ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой был предложен другой набор биомаркеров: фактор роста фибробластов 2 (ФРФ2), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-15, ФНО- α . [26]. Внедрение в рутинную клиническую практику многopараметрических индексов, основанных на участвующих в основных

звеньях патогенеза РА биомаркерах, могло бы служить ценным дополнением к используемым в настоящий момент клинико-лабораторным индексам активности.

Лабораторные тесты как вспомогательный метод определения активности / Laboratory tests as an auxiliary method of activity evaluation

Рутинно определяемые показатели общего анализа крови не являются компонентами валидированных клинических индексов активности РА. Несмотря на это, они могут служить не только для контроля безопасности терапии, но для дополнительной оценки активности клиницистом. Так, анемия хронического воспаления является самым частым внесуставным проявлением ревматоидного артрита. Провоспалительные цитокины, задействованные в патогенезе РА, участвуют и в развитии анемии при ревматоидном артрите путём изменения метаболизма железа и подавления эритропоэза [27]. Анемический синдром ассоциируется с более тяжёлым течением РА [28]. Помимо этого, анемия может служить предиктором рентгенологической прогрессии, в том числе у пациентов, у которых вычисленное значение DAS28 соответствует ремиссии. [29]. Увеличение ширины распределения эритроцитов (RBC distribution width; RDW), определяемой гематологическими анализаторами автоматически, также коррелирует с повышенным уровнем СРБ и СОЭ в общей популяции [30], однако у пациентов с РА предсказательная ценность RDW в отношении других показателей активности РА оказывается невысокой [31, 32].

Потенциальным маркером воспаления при РА может являться изменение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (НЛЮ). Согласно данным метаанализов, увеличение этого показателя положительно коррелирует активностью РА [33, 34]. В исследовании на российской популяции обнаружена статистически значимая корреляция между НЛЮ и ЧПС, СРБ, СОЭ и DAS28-СОЭ. По данным того же исследования, величина НЛЮ, равная 2,1, обладает приемлемой специфичностью (77%) в отношении повышения СРБ при безусловной простоте расчёта [35].

Интерес для клинициста также может представлять увеличение отношения тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛЮ). В вышеупомянутых метаанализах [33, 34], подтверждено повышение этого соотношения при РА. Кроме того, выявляется достоверное отличие величины ТЛЮ между пациентами с ремиссией и активным РА [36, 37]. ТЛЮ также может являться потенциально ценным маркером для выявления интерстициального поражения лёгких при РА [37].



Влияние инфекции COVID-19 на оценку течения ревматоидного артрита / The influence of COVID-19 on evaluation of rheumatoid arthritis activity

В свете пандемии COVID-19, клинический вызов представляет дифференциация проявлений активности непосредственно РА от многообразия симптомов, обусловленных инфекцией SARS-CoV-2. У 45% лиц, перенёсших COVID-19, симптомы персистируют в течение 4 месяцев и более (т. н. long-COVID, или постковид-19 синдром) [38]. У ряда пациентов после COVID-19 наблюдаются длительно сохраняющиеся клинические проявления, а также инструментальные, лабораторные и иммунологические нарушения, которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний [39, 40], в частности, РА. Кроме того, риск развития РА также увеличивается после перенесённой новой коронавирусной инфекции, что было показано на нескольких крупных когортах больных [41, 42].

Клиническими проявлениями, наиболее часто встречающимися при постковид-19 синдроме, являются артралгии, утомляемость и мышечная слабость [43, 44, 45]. Выраженность этих проявлений у пациента с РА напрямую повлияет на оценку пациентом общей активности заболевания и ЧБС, являющиеся компонентами всех используемых в рутинной практике индексов активности РА, а также критериев ремиссии РА.

Значительное повышение острофазовых неспецифических маркеров системного воспаления (СОЭ и СРБ), входящих в индексы активности РА, также в ряде случаев не позволяют чётко разграничить наличие активного иммуновоспалительного процесса при РА от постковид-19 синдрома. По данным метаанализа [46], степень увеличения СОЭ коррелирует с тяжестью острой коронавирусной инфекции. У пациентов с постковид-19 синдромом, по данным систематического обзора, также длительно достоверно повышены значения СОЭ, в сравнении с контрольной группой (здоровые пациенты) [38]. Повышение (более 10 мг/л) СРБ служит неблагоприятным прогностическим критерием в острую стадию COVID-19 [47]. В систематическом обзоре также доказано длительное увеличение концентрации СРБ у пациентов с постковид-19 синдромом, в сравнении с контрольной группой (здоровые пациенты) и полностью выздоровевшими пациентами [38]. Уровень СРБ постепенно снижается в течение года после перенесённой инфекции COVID-19, но, как правило, не возвращается к референсным значениям [48].

Рассмотренные ранее показатели ОАК, потенциально информативные для клинициста в контексте активности РА, претерпевают сходные с РА

изменения при острой фазе COVID-19 и при постковид-19 синдроме. Так, по данным метаанализа, при тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции снижаются уровень эритроцитов и гемоглобина, и повышается RDW [49]. Что касается RDW, более высокие его значения ассоциируются с тяжестью течения инфекции COVID-19 и смертностью от неё [50]. В упомянутом ранее систематическом обзоре показано снижение уровня гемоглобина у пациентов с постковидным синдромом в сравнении с контрольной группой (здоровые пациенты) и выздоровевшими после острой инфекции пациентами [38]. Нейтрофилия, лимфопения и повышение НЛЮ ассоциируются с более тяжёлым течением коронавирусной инфекции [47, 51, 52]. Применимость НЛЮ в качестве маркера постковидного синдрома ещё предстоит выяснить; по данным систематического обзора, при постковид-19 синдроме отмечается повышение уровня лимфоцитов [53].

Многopараметрические индексы активности ревматоидного артрита, по всей видимости, также подвержены влиянию постковид-19 синдрома. В настоящий момент нет данных об опыте применения таких индексов у пациентов с РА и постковид-19 синдромом, а также динамике изменения значения этих индексов у пациентов, полностью выздоровевших после острой фазы новой коронавирусной инфекции или имеющих постковид-19 синдром. Однако, согласно данным систематического обзора, при постковид-19 синдроме наблюдается увеличение концентрации СРБ, ФНО, ИЛ-6 и ВЭФР в сыворотке крови [38], являющихся компонентами существующих многopараметрических индексов. В отсутствие исследований, резонно предположить, что значения этих индексов могут повышаться у пациентов РА и постковид-19 синдромом.

Обсуждение / Discussions

Проблема ранней диагностики и прогнозирования развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) после инфекции COVID-19, ревматологических симптомов постковид-19 синдрома и дифференциальной диагностики между ними остаётся одной из центральных в современной ревматологии и имеет общемедицинское значение [40]. В настоящий момент в руках клиницистов отсутствуют достоверные методы дифференциации между активностью собственно РА и проявлениями постковид-19 синдрома. Во многом это объясняется схожестью патогенетических механизмов иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в частности РА, и новой коронавирусной инфекции [40]. Вопрос самой необходимости такой дифференциации также остаётся дискуссионным — возможно, динамика суставных

и лабораторных проявлений РА при постковид-19 синдроме является частью общего для них патогенетического континуума?

При ИВРЗ пост-ковид-19 синдром вносит дополнительные вопросы теоретического и клинического характера в такие фундаментальные понятия в ревматологии, которые широко обсуждались ранее при РА [54], как определение «ремиссия», её характеристики и типы, биомаркеры эффективности и резистентности к терапии. Поскольку большинство иммунологических лабораторных тестов имеют недостаточную специфичность, назначение и оценку результатов лабораторных исследований следует проводить в строгом соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического исследования больных.

Следует учитывать и степень выраженности (превышение верхнего или нижнего значения) отклонения каждого показателя от референсных значений. Важную роль имеет унификация про-

водимых исследований между лабораториями. Правильная интерпретация полученных данных во многом зависит от знаний врачей, подробной и всесторонней оценки клинической картины, сбора анамнеза, знаний о возможностях современной лабораторной диагностики и совместной работы со специалистами в этой области.

Заключение / Conclusion

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, имеет сходные патогенетические механизмы с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, а её клинические и лабораторные последствия в виде постковид-19-синдрома, затрудняют оценку активности РА с использованием существующих индексов активности, что ставят вопрос о необходимости принимать их во внимание при оценке эффективности и выборе тактики лечения пациента с ревматоидным артритом. Необходимы дальнейшие проспективные исследования в этом направлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коновалов Кирилл Михайлович — аспирант кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: k.koshkasa@gmail.com

ORCID: 0009-0000-6641-7544

Баранов Андрей Анатольевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: bara_aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7847-1679

РИНЦ SPIN-код: 4497-7008

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

ABOUT THE AUTHORS

Kirill M. Konovalov — Postgraduate of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: k.koshkasa@gmail.com

ORCID: 0009-0000-6641-7544

Andrey A. Baranov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: bara_aa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7847-1679

RSCI SPIN-code: 4497-7008

Лапкина Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: lanaal@rambler.ru

ORCID: 0000-0003-2692-399X

Абайтова Наталья Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: nabaitova1922@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-8846-0401

Борисова Ольга Львовна — к. б. н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: oligabl67@gmail.com

ORCID: 0009-0000-1247-1000

Natalia A. Lapkina — Cand. Sci. (Med.), Associate professor at Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: lanaal@rambler.ru

ORCID: 0000-0003-2692-399X

Natalia E. Abaytova — Cand. Sci. (Med.), Associate professor at Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: nabaitova1922@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-8846-0401

Olga L. Borisova — Candidate of Biological Sciences, Assistant of Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: oligabl67@gmail.com

ORCID: 0009-0000-1247-1000

Список литературы / References

1. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):4–7. doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000259 [Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. Nasonov EL, Lila AM. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(5):4–7. (In Russ.)].
2. Плахова А.О., Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ш., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит: распространенность и заболеваемость в разных странах. *Современная ревматология*. 2025;19(1):7–11. doi.org/10.14412/1996-7012-2025-1-7-11 [Plakhova AO, Sorotskaya VN, Vaisman DSh, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis, its prevalence and incidence in different countries. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):7–11. (In Russ.)].
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–9. doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39. (In Russ.)].
4. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948–959. doi:10.1136/annrheumdis-2016-21060.
5. Kirwan JR, Chaput de Saintonge DM, Joyce CRB, et al. Clinical judgement in rheumatoid arthritis. I. Rheumatologists' opinions and the development of 'paper patients'. *Ann Rheum Dis*. 1983;(42):644–647. doi.org/10.1136/ard.42.6.644.
6. Муравьев Ю.В. Дискуссионные вопросы отечественной классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2007;(2):80–83. doi.org/10.14412/1995-4484-2007-843 [Muravyev YV. Discussion questions of national classification of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(2):80–83. (In Russ.)].
7. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*. 1993;(36):729–740. doi.org/10.1002/art.1780360601.
8. van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):916–920. doi.org/10.1136/ard.49.11.916.
9. Lansbury J. Numerical method of evaluating the status of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;(16):101–107.
10. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment

- of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1968;(7):393-406.
11. Hart LE, Tugwell P, Buchanan WW, et al. Grading of tenderness as a source of interrater error in the Ritchie articular index. *J Rheumatol.* 1985;12(4):716-717.
 12. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, et al. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Correlation with the acute-phase response. *Arthritis Rheum.* 1987;(30):618-623. doi.org/10.1002/art.1780300603.
 13. Prevoo ML, van Riel PL, van 't Hof MA, et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1993;32(7):589-594. doi.org/10.1093/rheumatology/32.7.589.
 14. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48. doi.org/10.1002/art.1780380107.
 15. Fransen J, Welsing PM, De Keijzer RM, et al. Disease activity scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2004;62(Suppl 1):151.
 16. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244-257. doi.org/10.1093/rheumatology/keg072.
 17. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):796-806. doi.org/10.1186/ar1740.
 18. Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А. Клиническая классификация ревматоидного артрита (проект для обсуждения). *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(2):83-84. doi.org/10.14412/1995-4484-2005-1534 [Balabanova RM, Olyunin YA. Clinical classification of rheumatoid arthritis (project for discussion). *Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(2):83-84. (In Russ.)].
 19. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит». Ассоциация ревматологов России, 2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (дата обращения 09.01.2025) [Clinical guidelines of the Russian Federation 2024: Rheumatoid Arthritis, The Association of Rheumatologists of Russia, retrieved 09.01.2025, from https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3].
 20. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573-586. doi.org/10.1002/art.30129.
 21. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:74-80. doi:10.1136/ard-2022-223413.
 22. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi.org/10.1136/ard-2022-223356.
 23. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):72-78. doi.org/10.14412/1995-4484-2014-72-78 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):72-78. (In Russ.)].
 24. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a Multi-Biomarker Disease Activity Test for Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60635. doi.org/10.1371/journal.pone.0060635.
 25. Meznerics FA, Kemény LV, Gunther E, et al. Multibiomarker disease activity score: an objective tool for monitoring rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(6):2048-2059. doi.org/10.1093/rheumatology/keac715.
 26. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимов А.Н. и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):591-595. doi.org/10.14412/1995-4484-2015-591-595 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):591-595. (In Russ.)].
 27. Song SNJ, Iwahashi M, Tomosugi N, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R141. doi.org/10.1186/ar4323.
 28. Сизиков А.Э., Гельфгат Е.Л., Коненкова Л.П., и др. Взаимосвязь анемии с клинико-лабораторными показателями активности воспалительного процесса у больных ревматоидным



- артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(5):18-23. doi.org/10.14412/1995-4484-2007-16 [Sizikov AE, Gelfgat EL, Konenkova LP, et al. Relationship of anemia with clinicolaboratory measures of inflammation activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):18-23. (In Russ.)].
29. Möller B, Scherer A, Förger F, et al. Anaemia may add information to standardized disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;(73):691–696. doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202709.
30. Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Inflammatory Biomarkers in a Large Cohort of Unselected Outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):628–632. doi.org/10.5858/133.4.628.
31. Remalante PPM, Salido EO, Penserga EG, et al. Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;(40):1631–1637. doi.org/10.1007/s00296-020-04685-3.
32. Kushwaha S, Kaushik R, Kakkar R, et al. Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio as inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2023;61(1):13-20. doi.org/10.5114/reum/161286.
33. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(1):e13037. doi.org/10.1111/eci.13037.
34. Lee YH. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio and rheumatoid arthritis and their correlations with the disease activity: A meta-analysis. *J Rheum Dis*. 2018;25:169-178. doi.org/10.4078/jrd.2018.25.3.169.
35. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Глухова С.И. Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):52–56. doi.org/10.47360/1995-4484-2022-52-56 [Muravyov YuV, Lebedeva VV, Glukhova SI. Analysis of peripheral blood parameters for the diagnosis of inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):52–56. (In Russ.)].
36. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:731-735. doi.org/10.1111/1756-185X.12582.
37. Chen Q, Chen DY, Xu XZ, et al. Platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/lymphocyte ratios as biomarkers in patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Med Sci Monit*. 2019;25:6474-6481. doi.org/10.12659/MSM.916583.
38. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1085988. doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988.
39. Белов Б.С., Лиля А.С. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;(1):31–36. doi.org/10.47360/1995-4484-2021-31-36 [Belov BS, Lila AM. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):31-36. (In Russ.)].
40. Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32–54. doi.org/10.47360/1995-4484-2024-32-54 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54. (In Russ.)].
41. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2023;(56):101783 doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101783.
42. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2905-2914. doi.org/10.1007/s10067-023-06670-0.
43. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
44. Hoshijima H, Mihara T, Seki H, et al. Incidence of long-term post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection related to pain and other symptoms: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2023;18(11):e0250909. doi.org/10.1371/journal.pone.0250909.
45. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27(4):601-615. doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.
46. Zeng F, Huang Y, Guo Y, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467-474. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055
47. Huang I, Pranata R, Lim MA, et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe

- coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. doi.org/10.1177/1753466620937175.
48. García-Abellán J, Fernández M, Padilla S, et al. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol.* 2022;13:920627. doi.org/10.3389/fimmu.2022.920627.
 49. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(8):763-773. doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5.
 50. Zinellu A, Mangoni AA. Red Blood Cell Distribution Width, Disease Severity, and Mortality in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(2):286. doi.org/10.3390/jcm10020286.
 51. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020008. doi.org/10.23750/abm.v91i3.10217.
 52. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14596. doi.org/10.1111/ijcp.14596.
 53. Yong SJ, Halim A, Halim M, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33(2):e2424. doi.org/10.1002/rmv.2424.
 54. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лила А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 3:263-271. doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):363-271 (In Russ.).].