

Доклинический ревматоидный артрит: современный взгляд на патогенез и возможности профилактики

Е.С. Аронова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>, eugpoz@mail.ru

Б.С. Белов, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Г.И. Гриднева, <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>, gigradnava@mail.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание с многофакторной патогенетической основой, характеризующееся прогрессивным развитием, предшествующим клиническим проявлениям. Рассмотрена естественная история заболевания, включающая этапы от генетической предрасположенности и воздействия внешних провоцирующих факторов до формирования доклинического аутоиммунитета и последующего воспалительного поражения суставов. Центральную роль в патогенезе играет взаимодействие ключевых генетических детерминант, таких как аллели *HLA-DRB1*, с экзогенными триггерами, включая курение и инфекционные факторы, приводящее к продукции специфических аутоантител – антицитруллинированных белковых антител и ревматоидного фактора. Эти серологические маркеры могут регистрироваться за годы до появления суставных симптомов, что указывает на длительный доклинический период заболевания. Продромальные этапы РА, сопровождающиеся системным воспалением и иммунной дисрегуляцией, рассматриваются как критические «окна возможностей» для профилактических мероприятий, направленных на предотвращение перехода заболевания в клинически выраженную фазу. Особую важность приобретают исследования, направленные на восстановление иммунологической толерантности и модуляцию микробиома, что открывает перспективы для разработки инновационных терапевтических подходов. Они должны быть ориентированы на предотвращение заболевания на самых ранних этапах его патогенеза, задолго до появления клинических признаков. Кроме того, разработка методов визуализации субклинических изменений и уточнение критериев стратификации риска станут критически важными для идентификации лиц, нуждающихся в целенаправленном воздействии. Современные принципы первичной и вторичной профилактики включают модификацию факторов риска (отказ от курения табака, коррекцию микробиома и диеты). Эти подходы открывают перспективы для снижения заболеваемости РА среди лиц с генетической предрасположенностью или наличием иммунологических маркеров на доклинической стадии заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит без клинических проявлений, цитокины, антитела к цитруллинированному пептиду, курение, магнитно-резонансная томография, микробиота

Благодарности. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», номер государственного задания РК 125020301268-4.

Для цитирования: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Доклинический ревматоидный артрит: современный взгляд на патогенез и возможности профилактики. *Медицинский совет.* 2025;19(12):172–181. <https://doi.org/10.21518/ms2025-285>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preclinical rheumatoid arthritis: A modern view of the pathogenesis and possibilities of prevention

Evgeniya S. Aronova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>, eugpoz@mail.ru

Boris S. Belov, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Galina I. Gridneva, <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>, gigradnava@mail.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with a multifactorial pathogenetic basis, characterized by progressive development preceding clinical manifestation. This review examines the natural history of the disease, including stages from genetic predisposition and exposure to external provoking factors to the formation of preclinical autoimmunity and subsequent inflammatory joint damage. The central role in pathogenesis is played by the interaction of key genetic determinants, such as *HLA-DRB1* alleles, with exogenous triggers, including smoking and infectious agents, leading to the production of specific autoantibodies – anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor. These serological markers can be recorded years before the onset of joint symptoms, indicating a long preclinical period of the disease. Prodromal stages of RA, accompanied by systemic inflammation and immune dysregulation, are considered as critical “windows of opportunity” for preventive measures aimed at preventing the disease from progressing to a clinically expressed phase. Of particular importance are studies aimed at restoring immunological tolerance and modulating microbiomes, which opens up prospects for the development of innovative therapeutic approaches. These strategies should be aimed at preventing disease at the earliest stages of its

pathogenesis, long before clinical manifestation. In addition, the development of methods for visualizing subclinical changes and refining risk stratification criteria will be critical for identifying individuals in need of targeted measures. Current strategies of primary and secondary prevention include risk factor modification (smoking cessation, microbiome and diet correction). These approaches offer prospects for reducing the incidence of RA among individuals with a genetic predisposition or the presence of immunological markers in the preclinical stage of the disease.

Keywords: preclinical rheumatoid arthritis, cytokines, citrullinated peptide antibodies, smoking, magnetic resonance imaging, gut microbiota

Acknowledgments. This article has been prepared as part of the research work of Nasonova Research Institute of Rheumatology under RK State Assignment No. 125020301268-4.

For citation: Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Preclinical rheumatoid arthritis: A modern view of the pathogenesis and possibilities of prevention. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(12):172–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-285>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее костно-мышечную систему и, в некоторых случаях, внутренние органы. По данным эпидемиологических исследований, распространенность РА составляет 0,5–1% [1].

Патогенез РА сложен и на каждом новом этапе характеризуется уникальными биологическими маркерами. Предполагается, что заболевание начинается с реализации генетической предрасположенности под воздействием факторов окружающей среды, в результате чего возникает каскад иммунных реакций. Эти процессы создают условия для развития в дальнейшем характерных суставных симптомов РА.

В развитии РА выделяют шесть ключевых фаз [2]:

- Фаза А. Генетические факторы риска РА.
- Фаза В. Влияние факторов окружающей среды.
- Фаза С. Реакции системного аутоиммунитета.
- Фаза D. Начальные клинические проявления.
- Фаза E. Неклассифицированный артрит.
- Фаза F. Клинический РА.

Понимание перехода этих стадий открывает перспективы для вмешательства и коррекции течения заболевания. Особое внимание уделяется фазе РА до развития клинических проявлений, которая представляет собой возможность предотвращения прогрессирования или задержки начала формирования проявлений у лиц из группы риска.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ И ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ

Семейная наследуемость РА составляет около 60% и более выражена у серопозитивных пациентов с РА молодого возраста [3]. В настоящее время предполагают, что ключевыми генетическими факторами являются определенные аллели лейкоцитарного антигена человека (HLA), среди которых наиболее важным считается *HLA-DRB1*, наличие которого связано со значительным увеличением риска развития заболевания [4]. Гипотеза «общего эпитопа» (shared epitope, SE) заключается в том, что специфические аминокислотные последовательности

в аллелях *HLA-DRB1* играют ключевую роль в связывании пептидов и их презентации Т-клеткам, формируя аутоиммунный ответ. Аллель *HLA-DRB1* коррелирует с появлением антител к цитруллинированным пептидам и рентгенологическим прогрессированием РА [5]. Показано, что определенные аллели *HLA-DRB1* ассоциируются с внесуставными проявлениями РА, такими как ревматоидный васкулит, а также коррелируют с повышенным уровнем смертности среди пациентов [6]. В то же время некоторые аллели *HLA-DRB1*, такие как *HLA-DRB1*1301*, *HLA-DRB1*1302* и DERA-кодирующие *HLA-DRB1*, по-видимому, оказывают «защитное» влияние на развитие заболевания [7].

Другие генетические варианты, такие как протеин-тирозинфосфатаза нерецепторного типа 22 (*PTPN22*), транскрипционный активатор сигнала *STAT4* и фактор *TRAF1-C5*, также связаны с восприимчивостью к РА, хотя их роль менее изучена по сравнению с *HLA-DRB1* [8–10].

Полногеномные ассоциативные исследования выявили более 100 локусов, связанных с риском развития РА, что указывает на полигенную природу заболевания [11]. Было обнаружено 13 новых кандидатов, включая псевдоуридинсинтазу 10 (*PUS10*), регуляторный фактор интерферона 5 (*IRF5*) и орозомукоидный белок 3 (*ORMDL3*), прогнозируемая экспрессия которых ассоциируется с повышенным риском заболевания.

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, также играют важную роль в развитии РА. Исследования показывают, что повышенная вариабельность метилирования ДНК у монозиготных близнецов может способствовать развитию болезни [12]. Кроме того, изменения метилирования ДНК в клетках периферической крови наблюдаются у пациентов с ранним РА [13].

Таким образом, генетические факторы лежат в основе индуцированной уязвимости организма к воздействию триггеров внешней среды, таких как курение табака, инфекции и т. д., что, в свою очередь, создает предпосылки для формирования иммунной дисрегуляции.

В патогенезе РА решающее значение имеют внешние факторы. По данным литературы, курение табака является наиболее известным триггером для развития РА, особенно у лиц, являющихся носителями аллелей *HLA-DRB1*. Курение табака индуцирует иммунные реакции на аутоантигены, подвергшиеся модификации путем

цитруллинирования [14]. Воздействие курения табака в сочетании с двумя копиями SE значительно (в 20 раз) повышает риск развития РА [15]. Другим фактором риска развития РА является ожирение. Метаанализ 11 обзорных исследований показал, что риск развития РА увеличивается на 30% у лиц с индексом массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$ и на 15% увеличивается риск у лиц с ИМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [16]. Предполагается, что в патогенезе РА важную роль играет также нарушение обменных процессов, в том числе метаболических путей жирных кислот [17]. Учитывая более высокую распространенность РА у женщин, особое внимание уделяется изучению репродуктивных факторов и аспектов менопаузы. Такие состояния, как постменопауза, послеродовой период, а также применение антиэстрогенных лекарственных средств (ЛС) ассоциируются с повышенным риском развития РА [18]. Тем не менее роль гормональных факторов, в том числе глюкокортикоидов, на доклинической стадии остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Накоплены данные, свидетельствующие о том, что определенные вирусы могут выступать в качестве пусковых факторов аутоиммунных реакций. Согласно исследованиям F.M. Kudaeva et al., существует умеренная доказательная база, указывающая на связь между инфекциями Parvovirus B19 и вирусом Эпштейна – Барр в патогенезе РА [19]. При этом для цитомегаловируса и вируса гепатита В не выявлена значимая корреляция с развитием данного заболевания. Особый интерес вызывает вирус лихорадки чикунгунья, достоверно связанный с формированием устойчивого воспалительного артрита. К сожалению, работы, анализирующие развитие РА в контексте вирусных инфекций, характеризуются низкой методологической достоверностью и требуют дальнейшей верификации [19].

Кроме того, установлено, что SARS-CoV-2 может индуцировать развитие реактивного артрита или идиопатической воспалительной артропатии, клинические проявления которых обычно возникают в течение 30 дней после установления диагноза «COVID-19» [20, 21]. Эпидемиологические исследования Y.B. Joo et al. подтверждают прямую корреляционную зависимость между циркуляцией респираторных вирусов, включая представителей семейства *Coronaviridae*, и ростом заболеваемости РА [22]. Эти данные требуют верификации и дальнейших исследований, однако в настоящий момент не вызывает сомнений необходимость учета инфекционного анамнеза в комплексной оценке факторов риска аутоиммунных ревматических заболеваний.

АКТИВАЦИЯ АУТОИММУНИТЕТА И ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ

После воздействия триггерного фактора наступает фаза активации аутоиммунитета, которая характеризуется появлением специфических для РА аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП). Эти маркеры могут

быть обнаружены в крови за несколько лет до появления первых клинических признаков заболевания [23]. Их возникновение указывает на нарушение иммунной толерантности организма к собственным тканям, что знаменует переход от стадии генетической предрасположенности к активному развитию аутоиммунных процессов.

Накопленные к настоящему времени данные подчеркивают ключевую роль фокальной иммунной фазы в развитии РА. На этом этапе слизистые оболочки полости рта, легких и кишечника становятся очагами ранних нарушений иммунной регуляции [24]. В частности, тесная связь между курением табака и РА, особенно с АЦЦП-позитивной формой заболевания, позволяет предположить, что первичные иммунные нарушения могут возникать в эпителии бронхов легких. Курение табака индуцирует экспрессию фермента пептидил-аргининдеиминазы, который катализирует процесс цитруллинирования белков в альвеолярной ткани. Это приводит к избыточному накоплению цитруллинированных антигенов, которые, в свою очередь, запускают выработку аутоантител, таких как АЦЦП.

Слизистая оболочка полости рта также участвует в фокальной иммунной фазе патогенеза РА. В частности, установлено, что пародонтальный патоген *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) способствует образованию АЦЦП и предшествует их выработке в среднем за 3 года до клинических проявлений РА [25]. У лиц из группы высокого риска развития РА выявляются также специфические изменения микробиома слюны. Особое внимание привлекло увеличение относительной доли бактерии *Prevotella-6*, которое коррелировало с провоспалительным иммунным профилем у АЦЦП-положительных пациентов [26].

Не менее важную роль играет и слизистая оболочка кишечника. В ряде исследований было показано, что дисбактериоз потенциально может способствовать нарушению иммунологической толерантности и усугублению прогрессирования РА за счет механизма молекулярной мимикрии [27]. В частности, некоторые микробные пептиды, экспрессируемые представителями кишечной микрофлоры, демонстрируют структурное сходство с известными аутоэпитопами, связанными с РА. Это приводит к активации перекрестно-реагирующих аутоантител, которые могут вносить вклад в иммунное повреждение суставного хряща [28]. У АЦЦП-позитивных пациентов отмечается дисбиоз кишечной микробиоты, характеризующийся снижением видового разнообразия микроорганизмов и нарушением ключевых метаболических путей [29]. Одним из наиболее значимых наблюдений стало увеличение количества *Prevotella copri* (*P. copri*) у пациентов с ранней стадией РА и у лиц из группы риска с АЦЦП-позитивностью, сопровождающееся уменьшением числа условно-полезных микроорганизмов у пациентов с впервые возникшим РА [30].

Дисбиоз кишечника связан с повышением проницаемости кишечной стенки и развитием воспалительных изменений слизистой оболочки, что создает благоприятные условия для перемещения микробных антигенов в системный кровоток [31]. Попадая в лимфоидную ткань,

связанную с кишечником, эти антигены активируют дендритные клетки (ДК), нарушая иммунный гомеостаз кишечника. Это приводит к активации Т-клеток и секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-17, ИЛ-22 и ИЛ-23, что усиливает воспалительный ответ и способствует прогрессированию аутоиммунного процесса. Кроме того, установлено, что опосредованные микробиотой изменения барьерной функции кишечника на доклинической стадии РА могут способствовать трансмиграции активированных иммунных клеток из кишечника в суставную ткань, тем самым усиливая системное воспаление [32].

Липополисахарид (ЛПС), являющийся структурным компонентом клеточной стенки грамотрицательных комменсалов кишечника, также играет важную роль в патогенезе РА. ЛПС способен инициировать цитокиновый каскад и оказывать влияние на Т-клеточное звено иммунного ответа при аутоиммунном воспалении [33]. Однако в зависимости от источника и типа продуцирующих его бактерий ЛПС может не только усиливать воспалительные реакции, но и оказывать «защитное» влияние на иммунную систему [34].

Более того, все большее число данных указывает на ключевую роль взаимодействия кишечной микробиоты, микроРНК, HLA и процессов аутофагии в регуляции как местных, так и системных воспалительных реакций.

Таким образом, проявления иммунной дисрегуляции, начавшиеся в слизистых оболочках, выходят за пределы локального воспаления, поскольку микробные продукты и антигены способны проникать в системный кровоток, тем самым провоцируя широкую активацию иммунного ответа. После попадания в циркуляцию цитруллинированные пептиды распознаются ключевыми антигенпрезентирующими клетками – ДК, которые экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы. Эти рецепторы обеспечивают идентификацию, захват и последующую презентацию цитруллинированных пептидов CD4⁺ Т-клеткам [35].

Помимо процессов цитруллинирования, образованию антител к малоновому диальдегид-ацетальдегиду (МАО) могут предшествовать карбамилированные белки и новая система аутоантител, направленных на МАО. Эти молекулярные процессы также ассоциируются с ранними стадиями развития РА [36]. В совокупности они отмечают критический поворотный момент в патогенезе РА, когда иммунный ответ, первоначально ограниченный врожденными механизмами на уровне слизистых оболочек, переходит к активации адаптивного иммунитета.

После распознавания цитруллинированных антигенов ДК переносят их в периферические лимфоидные органы, где представляют исходным CD4⁺ Т-клеткам. Это служит началом их активации и дифференцировки в функционально различные субпопуляции, включая Т-хелперы 1 и Т-хелперы 17, продуцирующие провоспалительные цитокины, такие как интерферон- γ (ИФ- γ) и ИЛ-17. Данные цитокины играют важную роль в поддержании и усилении аутоиммунной реакции при РА [37].

Кроме того, взаимодействие этих антигенов с NOD-подобными рецепторами семейства пиринового домена,

содержащего инфламмасому-3 в макрофагах, может способствовать созреванию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , который также занимает ключевое место в воспалительном каскаде при РА [38].

Вовлечение адаптивного иммунитета включает активацию В-клеток и их дифференцировку в плазматические клетки, вырабатывающие специфические аутоантитела, такие как АЦЦП и РФ [37]. Образующиеся иммунные комплексы могут откладываться в суставах и других тканях, дополнительно активируя систему комплемента и запуская цепь воспалительных реакций.

Таким образом, переход от локализованной иммунной активации на поверхности слизистых оболочек к системной иммунной дисрегуляции при РА представляет собой сложную сеть взаимодействий между врожденным и адаптивным иммунитетом. Цитокины, микробные метаболиты и клеточные взаимодействия на уровне слизистых оболочек играют ключевую роль в формировании аутоиммунного ответа, подчеркивая значимость ранних иммунных событий в патогенезе заболевания.

ВОСПАЛЕНИЕ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ И ЭТАП КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

По мере усиления иммунного ответа воспалительный процесс постепенно локализуется в синовиальной оболочке суставов, которая становится основным объектом иммунной атаки. На этом этапе в синовиальную оболочку проникают клетки иммунной системы – ДК, Т- и В-лимфоциты, инициируя активацию фибробластов, эндотелиальных клеток и резидентных макрофагов [39]. Эти события запускают каскад сложных молекулярных и структурных изменений в синовии. Особое значение среди них принадлежит таким процессам, как гиперплазия синовиоцитов и ангиогенез, которые рассматриваются как ключевые патогенетические механизмы, лежащие в основе ранних деструктивных изменений сустава [35].

Одним из центральных элементов воспалительной реакции являются провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6 и ИЛ-1. Они продуцируются в значительных количествах в синовиальной ткани и действуют синергически, поддерживая хроническое воспаление. Например, ФНО- α индуцирует экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что способствует миграции лейкоцитов в полость сустава и усиливает воспалительный процесс [40]. Цитокины синтезируются как инфильтрирующими иммунными клетками, так и собственными синовиальными клетками, образуя замкнутую петлю положительной обратной связи, которая приводит к прогрессированию воспаления.

Фибробласты синовиальной оболочки также принимают непосредственное участие в патологическом процессе, вырабатывая матриксные металлопротеиназы (ММП), разрушающие компоненты внеклеточного матрикса. Это явление играет важную роль на начальных этапах повреждения суставного хряща [41]. Помимо локального действия, ИЛ-6 оказывает системное влияние:

он стимулирует продукцию белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ), и способствует развитию общих симптомов, включая утомляемость и анемию.

Важную роль в развитии синовита также играет активация сигнальных путей Янус-киназ (ЯК) и факторов транскрипции STAT, которые рассматриваются как ключевые регуляторы воспалительных процессов в синовиальной ткани [42]. Действие этих цитокинов не ограничивается локальным воспалением в суставе – они могут вызывать системные эффекты, проявляющиеся в виде неспецифических ранних симптомов, таких как утренняя скованность, умеренная артралгия и утомляемость. Эти клинические проявления еще не соответствуют установленным критериям диагностики РА, однако могут свидетельствовать о переходе доклинической стадии заболевания к периоду развития симптоматики РА. На этом этапе фибробласты приобретают более агрессивный фенотип, отличающийся повышенной инвазивностью и устойчивостью к апоптозу, что позволяет им активно проникать в хрящевую и костную ткани. Этот процесс обеспечивается за счет усиленной экспрессии молекул адгезии, таких как VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1) и интегрины, которые усиливают взаимодействие фибробластов с внеклеточным матриксом. Кроме того, фибробласты выделяют хемокины, в том числе CCL2 (C-C motif ligand 2) и CXCL8 (C-X-C motif chemokine ligand 8), которые дополнительно привлекают иммунные клетки в зону воспаления, поддерживая его персистенцию [43].

Таким образом, модифицированные синовиоциты становятся активными участниками патологического процесса, способствуя дальнейшему разрушению суставных структур через инвазию и деструкцию окружающих тканей.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ

По данным литературы, наличие предпосылок к развитию РА не всегда приводит к формированию клинических проявлений заболевания [44]. Это обуславливает необходимость точной идентификации подгруппы пациентов, подверженных значительному риску, для реализации целевых профилактических мер, направленных на предотвращение перехода в клиническую стадию РА. Наиболее ранним этапом профилактики является выявление индивидуумов с высокой генетической предрасположенностью к заболеванию.

Современные проспективные исследования фокусируются на анализе групп с генетической, этнической или семейной предрасположенностью к РА. Определенные этнические группы, например, отдельные коренные народы Северной Америки, демонстрирующие повышенную распространенность РА, признаны популяциями с высоким риском развития этого заболевания [45]. Кроме того, родственники первой степени родства с пациентами, имеющими установленный диагноз РА, также попадают в группу риска, что связано с доказанным увеличением частоты заболевания в семьях [46].

Перспективными являются популяционные исследования, включающие определение специфических биомаркеров, таких как АЦЦП и РФ, в рамках медико-санитарных мероприятий, независимо от наличия клинических симптомов или других факторов риска. По данным литературы, аутоантитела могут быть обнаружены в сыворотке крови за несколько лет до появления симптомов, что предоставляет потенциальную возможность для ранней диагностики и вмешательства [47]. Для мониторинга у лиц из группы риска рекомендован регулярный серологический контроль АЦЦП и РФ, особенно при наличии факторов генетической предрасположенности или воздействия экологических триггеров.

Современные исследования направлены на совершенствование серологических методов, включая внедрение мультиплексных анализов, способных одновременно определять несколько типов аутоантител (например, антитела к карбамилированным белкам (анти-CarP), ангиотензиноген (АГТ) и сывороточный амилоидный белок А-4 (SAA4)). Эти методы повышают чувствительность диагностики, позволяя точнее прогнозировать вероятность прогрессирования РА и стратифицировать пациентов по категориям риска.

Кроме того, ряд исследований сосредоточен на комбинированном анализе мышечно-скелетных симптомов (например, артралгии) и биомаркеров аутоиммунитета для определения «предположительного состояния риска» [47, 48]. Такая методология позволила глубже понять патогенетические механизмы и естественную историю заболевания. Одним из ключевых достижений стало определение Европейским альянсом ассоциаций ревматологов (EULAR) дефиниции «клинически подозреваемая артралгия» (Clinically Suspect Arthralgia, CSA, КПА), разработанной для выявления гомогенной группы пациентов с доклиническими симптомами с целью дальнейших научных исследований [49].

Таким образом, интеграция генетических, серологических и клинических данных позволяет создать многоуровневую систему выявления и мониторинга пациентов, которая может стать основой для персонализированного подхода к профилактике РА.

РОЛЬ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ МЕТОДОВ В ВЫЯВЛЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В настоящее время методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), заняли ведущую позицию в качестве высокочувствительных диагностических инструментов. Они позволяют выявлять субклинический синовит и начальные структурные изменения суставов у лиц, находящихся в группе риска развития РА.

МРТ демонстрирует высокую чувствительность для выявления ранних признаков воспаления и структурных изменений у пациентов с подозрением на РА. В рамках крупного проспективного исследования было установлено, что МРТ обладает высокой прогностической

ценностью в определении вероятности прогрессирования заболевания, особенно у АЦЦП-негативных пациентов с недифференцированным артритом. МРТ позволяет обнаруживать субклинический остеит (отек костного мозга), синовит и эрозии в суставах кистей и стоп у лиц с серопозитивностью (АЦЦП/РФ) или КПА, даже при отсутствии синовита по данным УЗИ. Например, у пациентов с АЦЦП-позитивностью и нормальными снимками МРТ выявляла воспаление в межкостных мышцах и сухожилиях, что ассоциировалось с прогрессированием доклинического РА [50].

Прогностическое значение МРТ подтверждено в ряде исследований: наличие остеоита по МРТ коррелировало с повышенным риском развития РА у пациентов с КПА [50], а МРТ-выявленное воспаление у лиц с доклиническим РА предсказывало прогрессирование заболевания [51]. Кроме того, МРТ-признаки, такие как отек костного мозга, ассоциировались с низкой вероятностью достижения устойчивой ремиссии без применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [49].

Однако стандартизированных критериев интерпретации МРТ при РА без клинических проявлений пока не существует. Авторы указывают на необходимость интеграции МРТ с биомаркерами (например, АЦЦП) для повышения точности диагностики.

По данным литературы, выявление изменений с помощью УЗИ повышает чувствительность идентификации лиц с наличием ревматических аутоантител, у которых в дальнейшем развивается РА. Такие находки особенно значимы при сочетании визуализационных данных с результатами физикального обследования. Прогностическое значение УЗИ подтверждено в ряде исследований. УЗИ с использованием цветного доплера позволяет выявлять ранние признаки синовита и костных эрозий у лиц с серопозитивностью (АЦЦП/РФ) или КПА [50]. В другом исследовании УЗИ суставов применялось для ранней диагностики РА у АЦЦП-негативных пациентов с воспалительной полимиалгией [52]. Согласно результатам J. Molina Collada et al., УЗИ с доплером повысило точность прогноза прогрессирования до клинического РА у пациентов с КПА [53]. В исследовании A.S. Zayat et al. костные эрозии, выявленные УЗИ, показали высокую специфичность для РА, что может быть полезно для ранней диагностики [54].

Таким образом, МРТ и УЗИ являются ценными инструментами для раннего выявления воспаления и прогнозирования прогрессирования РА, однако применение этих методов в рутинной практике требует дальнейшей валидации и разработки единых протоколов оценки.

Особого внимания заслуживает метод периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (ВР-ПККТ), сочетающий в себе возможности трехмерной визуализации микроархитектуры костной ткани с высокой разрешающей способностью. Этот подход демонстрирует исключительную чувствительность в выявлении костных эрозий на ранних этапах заболевания, когда поражение мелких суставов еще не проявляется клинически. В частности, исследования подтверждают, что ВР-ПККТ может фиксировать признаки костной эрозии

у лиц с АЦЦП-положительной артралгией задолго до появления явных симптомов РА [55].

Современные технологии, включая ВР-ПККТ и МРТ всего тела, расширяют диагностические возможности, обеспечивая комплексную оценку субклинических суставных изменений и системного воспаления. Однако идентификация лиц с повышенным риском развития РА – лишь первый этап. Дальнейшая задача заключается в стратификации риска, которая позволяет классифицировать пациентов по степени вероятности прогрессирования заболевания. Этот процесс критически важен для обоснования необходимости раннего вмешательства у лиц с высокой вероятностью развития РА. В настоящее время разработаны формализованные модели стратификации риска, интегрирующие разнообразные параметры: семейный анамнез, симптомы, уровень аутоантител, маркеры воспаления, результаты генетического тестирования и данные визуализации, свидетельствующие о наличии субклинического артрита.

Особый интерес вызывают профилактические программы, направленные на выявление риска, такие как скрининг АЦЦП в рамках медико-санитарных мероприятий и у родственников первой линии. Эти стратегии открывают перспективы для более ранней диагностики, однако их эффективность напрямую зависит от доступности доказательных методов профилактического вмешательства для выявленных групп риска.

Несмотря на достигнутые успехи, в существующих подходах к прогнозированию РА выявлены значительные ограничения. Современные модели стратификации риска не охватывают такие важные аспекты, как потенциальная тяжесть и персистенция клинического этапа РА в будущем. Это создает предпосылки для преждевременной диагностики заболевания на основании субклинических признаков воспаления, что, в свою очередь, может привести к инициации лекарственной терапии без достаточных на то оснований. Подобная практика порождает обоснованные опасения относительно возможности гипердиагностики и избыточного применения противоревматических ЛС.

Таким образом, интеграция современных визуализационных технологий и систем стратификации риска позволит сместить фокус внимания с активного лечения на проактивное управление РА без клинических проявлений. Однако дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию критериев оценки и оптимизацию алгоритмов вмешательства, учитывающих как биологические особенности, так и индивидуальные риски пациента.

МУЛЬТИБИОМАРКЕРНЫЙ ИНДЕКС АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мультибиомаркерный индекс активности заболевания (МБИА), разработанный для количественной оценки воспалительной активности при РА, представляет собой прогрессивный инструмент, ориентированный на достижение стратегических целей «лечение до цели» (treat-to-target). Его ключевая роль заключается в объективизации оценки активности болезни, что критически важно для

обеспечения устойчивой ремиссии или поддержания минимальной активности заболевания.

МБИА основан на комплексном анализе 12 биомаркеров сыворотки крови, включая:

- провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО-рецептор 1-го типа),
- молекулы адгезии (VCAM-1),
- факторы роста (EGF, VEGF-A),
- маркеры деструкции тканей (YKL-40, ММП-1, ММП-3),
- белки острой фазы (СРБ, SAA),
- метаболические регуляторы (лептин, резистин).

Алгоритм системы строится на математической модели, сходной с DAS28-СРБ, но, в отличие от последней, МБИА учитывает концентрации всех 12 биомаркеров, взвешенных по их относительному вкладу в патогенез РА [56]. Это позволяет формировать интегральный показатель в диапазоне от 0 до 100, где высокие значения свидетельствуют о повышенной активности заболевания. Высокие значения МБИА ассоциированы с признаками рентгенологической костной деструкции, причем эта связь сохраняется даже после корректировки на такие известные предикторы, как серопозитивность, уровень СРБ и исходные рентгенологические изменения [57].

Таким образом, МБИА, по всей вероятности, может служить надежным инструментом для прогнозирования ответа на терапию и оценки долгосрочных исходов.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Понимание процессов, участвующих в патогенезе РА, делает возможным системный подход к выявлению лиц, находящихся в группе риска, и разработке соответствующих стратегий профилактического вмешательства. В рамках такого подхода различают три уровня профилактики: первичную, вторичную и третичную.

Первичная профилактика направлена на предотвращение или снижение вероятности «запуска» иммунной дисрегуляции. В качестве примера предлагается вакцинация от инфекционных факторов, коррекция пищевых привычек или отказ от курения табака. Первичная профилактика особенно важна у лиц с генетической предрасположенностью к РА в связи с их большей уязвимостью.

Вторичная профилактика сосредоточена на раннем выявлении заболевания на доклинической стадии. Эффективность вторичной профилактики существенно возрастает при сочетании программ скрининга с доказанными методами терапевтического вмешательства, назначенными на самых ранних этапах болезни. Такие меры могут значительно повысить шансы на благоприятный исход и замедление прогрессирования заболевания.

Третичная профилактика, в свою очередь, направлена на минимизацию социальных, физических и психологических последствий уже установленного заболевания. Она предполагает комплексное лечение и реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление качества жизни пациента и достижение максимально возможного уровня функциональной активности [58].

Особую ценность представляет распознавание РА на стадии отсутствия клинических проявлений, поскольку именно на этом этапе наиболее перспективно проведение профилактических мероприятий. Понимание сложных взаимосвязей между генетическими факторами, воздействием триггеров окружающей среды и иммунными нарушениями предполагает возможность целенаправленного влияния на ключевые этапы патогенеза. Это открывает перспективы для разработки персонализированных стратегий профилактики, ориентированных на конкретные этапы заболевания, начиная от формирования предрасположенности и заканчивая ранними признаками аутоиммунной активации.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Результаты клинических исследований, полученные к настоящему моменту, подчеркивают необходимость адаптации профилактических стратегий к индивидуальному риску пациента, учитывая баланс между потенциальной пользой и возможными рисками лекарственного воздействия. Выбор методов профилактики зависит от нескольких факторов: восприятия пациентом собственного риска, уровня осведомленности о заболевании, а также безопасности и переносимости применяемых ЛС.

Особое внимание уделяется модифицируемым факторам образа жизни, включая регулярную физическую активность и рациональное питание. Наблюдательные исследования демонстрируют их корреляцию со снижением вероятности развития РА. Целенаправленные вмешательства, такие как диеты на основе растительных продуктов, программы физической реабилитации и методы управления стрессом, показали положительное влияние на активность заболевания у пациентов с РА [59]. Эти данные позволяют рассматривать изменения в образе жизни как ключевые компоненты первичной профилактики. Основными проблемами остаются низкая приверженность участников и необходимость длительного наблюдения для выявления значимых биологических эффектов. В связи с этим рациональным представляется использование таких вмешательств в качестве вспомогательных средств в рамках комплексных профилактических программ.

В области вторичной профилактики текущие исследования сосредоточены на ЛС, применяемых при РА. Однако их механизм действия на доклинической стадии, где патогенетические пути могут отличаться, остается недостаточно изученным. Это подчеркивает насущную потребность в разработке инновационных подходов, направленных на коррекцию ранних иммунных нарушений до появления клинических симптомов.

Задачей будущих исследований остается изучение молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе ранних иммунных нарушений, а также поиск новых мишеней, которые позволят модулировать течение иммунных процессов и обеспечить стойкую ремиссию до возникновения клинически значимых изменений.

МОДУЛЯЦИЯ МИКРОБИОМА КАК СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Целенаправленное воздействие на кишечную микробиоту при РА баз клинических проявлений рассматривается как потенциальный «прорыв» в профилактике заболеваний. По данным литературы, введение в рацион продуктов с высоким содержанием клетчатки, добавок омега-3 жирных кислот (рыбий жир) и инулина оказывает положительное действие на микробиотический дисбиоз и восстанавливает гомеостаз иммунной системы [60]. Однако для подтверждения долгосрочной эффективности этих подходов в предотвращении перехода в клинически выраженный РА необходимы масштабные проспективные исследования.

В течение последних лет изучаются возможности трансплантации фекальной микробиоты от здоровых лиц пациентам с РА в связи с ее доказанной способностью восстанавливать микробиоценоз и барьерную функцию кишечника в экспериментальных моделях, таких как коллаген-индуцированный артрит. Однако использование фекальной микробиоты до начала системного воспалительного процесса сопряжено с потенциальными инфекционными рисками и необходимостью обеспечения строгого контроля за состоянием микробиома, что ограничивает ее применение на ранних этапах заболевания.

Особый интерес вызывают исследования, демонстрирующие профилактический потенциал пробиотиков. Эксперименты на животных показали, что модуляция микробиома с помощью пробиотических штаммов может замедлять прогрессирование аутоиммунного воспаления, что делает их перспективным инструментом для коррекции РА без клинических проявлений. Более того, сочетание пробиотиков с диетическими вмешательствами (например, растительной диетой) способствует усилению профилактического эффекта за счет синергии между микробиота-модулирующими и противовоспалительными механизмами [61].

Модуляция кишечной микробиоты на этих этапах представляет собой многообещающее поле для инновационных исследований. Остаются нерешенными вопросы, касающиеся стандартизации методов, определения оптимальных дозировок и временных рамок вмешательств, а также интеграции данных о микробиоме в персонализированные профилактические программы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эффективная профилактика РА требует междисциплинарного подхода, объединяющего современные методы генетического тестирования, серологического мониторинга, визуализационных технологий, своевременной вакцинации и персонализированных стратегий. Особую важность приобретают исследования, направленные на восстановление иммунологической толерантности и модуляцию микробиома, что открывает перспективы для разработки инновационных подходов. Эти стратегии должны быть ориентированы на предотвращение заболевания на самых ранних этапах, задолго до клинической манифестации. Кроме того, разработка методов визуализации субклинических изменений и уточнение критериев стратификации риска станут критически важными для идентификации лиц, нуждающихся в целенаправленных мерах.

Будущие научные исследования должны быть направлены на изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе РА при отсутствии клинических проявлений. Это позволит создать персонализированные алгоритмы, сочетающие раннюю диагностику с целевым воздействием на ключевые звенья аутоиммунной дисрегуляции. Такой подход станет основой для перехода к парадигме профилактической медицины, где акцент смещается с активного лечения последствий болезни на упреждающие меры, направленные на ее предотвращение.



Поступила / Received 16.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025

Принята в печать / Accepted 02.07.2025

Список литературы / References

- Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):591–602. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00827-y>.
- Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):638–641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200990>.
- Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2773–2782. <https://doi.org/10.1002/art.38097>.
- Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376–381. <https://doi.org/10.1038/nature12873>.
- Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, Suarez-Almazor ME, Thomson G, Criswell LA. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):400–412. <https://doi.org/10.1002/art.20006>.
- Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA*. 2015;313(16):1645–1656. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3435>.
- van der Woude D, Lie BA, Lundström E, Balsa A, Feitsma AL, Houwing-Duistermaat JJ et al. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1236–1245. <https://doi.org/10.1002/art.27366>.
- Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodli SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):330–337. <https://doi.org/10.1086/422827>.
- Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis – a genome-wide study. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1199–1209. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073491>.
- Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2007;357(10):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073003>.
- Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K et al. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2022;54(11):1640–1651. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01213-w>.

12. Webster AP, Plant D, Ecker S, Zufferey F, Bell JT, Feber A et al. Increased DNA methylation variability in rheumatoid arthritis-discordant monozygotic twins. *Genome Med.* 2018;10(1):64. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0575-9>.
13. de Andres MC, Perez-Pampin E, Calaza M, Santaclara FJ, Ortea I, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Assessment of global DNA methylation in peripheral blood cell subpopulations of early rheumatoid arthritis before and after methotrexate. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):233. Available at: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0748-5>.
14. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46. <https://doi.org/10.1002/art.21575>.
15. Kim K, Jiang X, Cui J, Lu B, Costenbader KH, Sparks JA et al. Interactions between amino acid-defined major histocompatibility complex class II variants and smoking in seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2611–2623. <https://doi.org/10.1002/art.39228>.
16. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0601-x>.
17. Gan RW, Bemis EA, Demoruelle MK, Striethorst CC, Brake S, Feser ML et al. The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population. *Rheumatology.* 2017;56(12):2229–2236. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex360>.
18. Alpizar-Rodriguez D, Mueller RB, Möller B, Dudler J, Ciurea A, Zufferey P et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2017;56(9):1579–1585. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex239>.
19. Kudaeva FM, Speechley MR, Pope JE. A systematic review of viral exposures as a risk for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):587–596. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.011>.
20. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020;6(2):e001350. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>.
21. Аронова ЕС, Белов БС. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай). *Современная ревматология.* 2021;15(1):76–79. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-76-79>.
22. Aronova ES, Belov BS. Polyarthritis associated with COVID-19 (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya.* 2021;15(5):76–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-76-79>.
23. Joo YB, Lee J, Park YJ, Bang SY, Kim K, Lee HS. Associations of upper respiratory mucosa microbiota with rheumatoid arthritis, autoantibodies, and disease activity. *PLoS ONE.* 2024;19(1):e0308010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308010>.
24. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, Venables PJ. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34–54. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x>.
25. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1488–1492. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.075192>.
26. Johansson L, Sherina N, Kharlamova N, Potempa B, Larsson B, Israelsson L et al. Concentration of antibodies against Porphyromonas gingivalis is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):201. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1100-4>.
27. Tong Y, Zheng L, Qing P, Zhao H, Li Y, Su L et al. Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:475. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00475>.
28. Jubair WK, Hendrickson JD, Severs EL, Schulz HM, Adhikari S, Ir D et al. Modulation of Inflammatory Arthritis in Mice by Gut Microbiota Through Mucosal Inflammation and Autoantibody Generation. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(8):1220–1233. <https://doi.org/10.1002/art.40490>.
29. Chen B, Sun L, Zhang X. Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2017;83:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.03.009>.
30. Luo Y, Tong Y, Wu L, Niu H, Li Y, Su LC et al. Alteration of Gut Microbiota in Individuals at High-Risk for Rheumatoid Arthritis Associated With Disturbed Metabolome and the Initiation of Arthritis Through the Triggering of Mucosal Immunity Imbalance. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1736–1748. <https://doi.org/10.1002/art.42616>.
31. Seifert JA, Bemis EA, Ramsden K, Lowell C, Polinski K, Feser M et al. Association of Antibodies to Prevotella copri in Anti-Cyclic Citrullinated Peptide-Positive Individuals At Risk of Developing Rheumatoid Arthritis and in Patients With Early or Established Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(4):507–516. <https://doi.org/10.1002/art.42370>.
32. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016;8(1):43. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0299-7>.
33. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schaller F, Lucas S, Azizov V et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1995. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7>.
34. Tripathy A, Khanna S, Padhan P, Smita S, Raghav S, Gupta B. Direct recognition of LPS drive TLR4 expressing CD8⁺ T cell activation in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2017;7(1):933. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01033-7>.
35. Kitamura K, Sasaki M, Matsumoto M, Shionoya H, Iida K. Protective effect of Bacteroides fragilis LPS on Escherichia coli LPS-induced inflammatory changes in human monocytic cells and in a rheumatoid arthritis mouse model. *Immunol Lett.* 2021;233:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.03.008>.
36. Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomed J.* 2021;44(2):172–182. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.06.010>.
37. Ricchiuti V, Chun KY, Yang JM, Aure MA, Gomez L, Norman GL, Mahler M. Anti-Carbamylated Protein (Anti-CarP) Antibodies in Patients Evaluated for Suspected Rheumatoid Arthritis. *Diagnostics.* 2022;12(7):1661. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071661>.
38. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183–196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>.
39. Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110542. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110542>.
40. Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(5):102797. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102797>.
41. Achudhan D, Lai YL, Lin YY, Huang YL, Tsai CH, Ho TL et al. CXCL13 promotes TNF- α synthesis in rheumatoid arthritis through activating ERK/p38 pathway and inhibiting miR-330-3p generation. *Biochem Pharmacol.* 2024;221:116037. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116037>.
42. Wu T, Li Y, Liu Y, Chu CQ. Preclinical RA: How to halt its progression. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2025;39(1):102030. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.102030>.
43. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311–328. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>.
44. Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(3):217–251. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00974-6>.
45. Hellmich B, Ageda A, Monti S, Buttgerit F, de Booysson H, Brouwer E et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
46. Tanner S, Dufault B, Smolik I, Meng X, Anaparti V, Hitchon C et al. A Prospective Study of the Development of Inflammatory Arthritis in the Family Members of Indigenous North American People With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1494–1503. <https://doi.org/10.1002/art.40880>.
47. Bemis EA, Demoruelle MK, Seifert JA, Polinski KJ, Weisman MH, Buckner JH et al. Factors associated with progression to inflammatory arthritis in first-degree relatives of individuals with RA following autoantibody positive screening in a non-clinical setting. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):154–161. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217066>.
48. Duquenne L, Hensor EM, Wilson M, Garcia-Montoya L, Nam JL, Wu J et al. Predicting Inflammatory Arthritis in At-Risk Persons: Development of Scores for Risk Stratification. *Ann Intern Med.* 2023;176(8):1027–1036. <https://doi.org/10.7326/M23-0272>.
49. Heutz JW, Rogier C, Niemantsverdriet E, van den Eeden SJF, de Jong PHP, Lubberts E et al. The course of cytokine and chemokine gene expression in clinically suspect arthralgia patients during progression to inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2024;63(2):563–570. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead238>.
50. van Steenberg HW, Aletaha D, Beaaat-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):491–496. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209846>.
51. Sahin D, Di Matteo A, Emery P. Biomarkers in the diagnosis, prognosis and management of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Ann Clin Biochem.* 2025;62(1):3–21. <https://doi.org/10.1177/00045632241285843>.
52. van Steenberg HW, Mangnus L, Reijnders M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1824–1830. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208138>.
53. Zufferey P, Rebell C, Benaim C, Ziswiler HR, Dumusc A, So A. Ultrasound can be useful to predict an evolution towards rheumatoid arthritis in patients

- with inflammatory polyarthralgia without anticitrullinated antibodies. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):299–303. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.05.011>.
53. Molina Collada J, López Gloria K, Castrejón I, Nieto-González JC, Rivera J, Montero F et al. Ultrasound in clinically suspect arthralgia: the role of power Doppler to predict rheumatoid arthritis development. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):299. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02685-7>.
 54. Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EM, Freeston JE et al. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):897–903. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204864>.
 55. Brunet SC, Finzel S, Engelke K, Boyd SK, Barnabe C, Manske SL. Bone changes in early inflammatory arthritis assessed with High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT): A 12-month cohort study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105065. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.07.014>.
 56. Hirata S, Dirven L, Shen Y, Centola M, Cavet G, Lems WF et al. A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology*. 2013;52(7):1202–1207. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes362>.
 57. Meznerics FA, Kemény LV, Gunther E, Bakó E, Dembrowsky F, Szabó B et al. Multibiomarker disease activity score: an objective tool for monitoring rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2023;62(6):2048–2059. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac715>.
 58. AbdulRaheem Y. Unveiling the Significance and Challenges of Integrating Prevention Levels in Healthcare Practice. *J Prim Care Community Health*. 2023;14:21501319231186500. <https://doi.org/10.1177/21501319231186500>.
 59. Gwinnett JM, Wiecek M, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, Cavalli G et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):48–56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222020>.
 60. Lin L, Zhang K, Xiong Q, Zhang J, Cai B, Huang Z et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. *J Autoimmun*. 2023;141:103001. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103001>.
 61. Cannarella LAT, Mari NL, Alcántara CC, Iryoda TMV, Costa NT, Oliveira SR et al. Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2021;89:111282. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111282>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; eugpoz@mail.ru.

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; belovbor@yandex.ru

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; gigridneva@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya S. Aronova, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; eugpoz@mail.ru

Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru

Galina I. Gridneva, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; gigridneva@mail.ru