



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44103 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 10/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЦИКЛОФЕРОНУ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

1

(21) u200813458

(22) 21.11.2008

(24) 25.09.2009

(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.

(72) ГРІШИНА ОЛЕНА ІГОРІВНА, КУЧМА ІРИНА
ЮРІЇВНА, МЕНКУС БОРИС ВОЛОДИМИРОВИЧ,
ДИКУН ІРИНА ЯРОСЛАВІВНА, ШУЛІКА СВІТЛАНА
ОЛЕКСАНДРІВНА, ВОЛКОВ АНДРІЙ ОЛЕКСАНД-
РОВИЧ, ШАТІЛО ЮЛІЯ ВІКТОРІВНА, ЖМУРКОВА
ВАЛЕРІЯ ВІКТОРІВНА(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ МІКРОБІ-
ОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І. МЕЧНИКОВА АМН
УКРАЇНИ

2

(57) Спосіб прогнозування терапевтичної ефекти-
вності циклоферону при ревматоїдному артриті,
що передбачає використання лабораторних пока-
зників, який **відрізняється** тим, що прогнозування
здійснюється на основі результатів дослідження
динаміки змін співвідношення ІЛ-4/ІФН- γ , що вимі-
рюються у сировинній рідині: позитивний прогноз
робиться за умови, якщо протягом 24 діб від поча-
тку лікування спостерігається підвищення співвід-
ношення ІЛ-4/ІФН- γ не менш ніж на 25% від його
значення перед початком лікування; за умови від-
сутності 25% підвищення рівня цього показника
протягом 24 діб лікування робиться висновок про
необхідність корекції терапевтичної схеми.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до ревматології, і може бути використаний для прогнозування ефективності терапії циклофероном у хворих на ревматоїдний артрит. Застосування способу дозволяє підвищити адекватність та знизити загальну вартість програми лікування хворих з цієї патології.

Ревматоїдний артрит (РА) це хронічне, системне запальне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту. За даними різних авторів розповсюдженість РА серед дорослого населення різних кліматогеографічних зон складає від 0,5% до 1,3%. Щорічна захворюваність РА зберігається на високому рівні, складаючи приблизно 0,02%. В Україні на РА хворіють за статистичними даними 140000 чоловік (340 хворих на 100000 дорослого населення). При цьому захворювання достатньо швидко призводить до інвалідизації та зменшенню тривалості життя. Приблизно 70% хворих втрачають працездатність протягом перших 5 років захворювання. Середня тривалість життя хворих на РА в Україні на 10-15 років менше очікуваної.

Якщо пошук етіологічного фактору РА на сьогодні так і не увінчався успіхом, то у вивченні його патогенезу були досягнуті значні успіхи. Загалом

та в цілому РА вважається мультифакторіальним захворюванням, яке викликається багаточисельними генетичними, екзогенними, ендокринними, психологічними та імунологічними факторами. Значна роль відводиться балансу між двома функціонально різними видами популяцій Т-лімфоцитів, що характеризуються специфічними цитокіновими контурами [7]. Th1- та Th2-клітинна активність врівноважують один одного, їх баланс при РА може грати важливу роль у регуляції прозапальних цитокінів та, як наслідок, регуляції ураження суглобів. Експериментальні дослідження показали, що запалення суглобів, яке було викликане Th1-клітинами, та як наслідок цього, пошкодження суглобового хряща може пригнічуватися у присутності Th2-клітинного цитокіну інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) [5, 6].

Лікування, розпочате на ранній стадії розвитку РА, призводить до зниження темпів кісткової деструкції та клініко-лабораторної ремісії. Саме тому настільки важливе раннє призначення адекватної терапії.

Сучасна концепція патогенетичної (базисної) терапії ревматоїдних захворювань та інтенсивної терапії їх найбільш важких поліорганичних проявів, сформувалася біля 10 років тому та передбачає: (і) раннє призначення "базисних" препаратів, що знижують вірогідність незворотного ураження суг-

(19) UA (11) 44103 (13) U

лобів та внутрішніх органів; (ii) постійний контроль ефективності терапевтичних заходів та можливості розвитку побічних реакцій; (iii) своєчасну корекцію програми лікування [1]. Також використовуються біологічні агенти - моноклональні антитіла к фактору некрозу пухлини (ФНП), ІЛ-1, CD 20+. В Україні на сьогоднішній день дозволено використання химерних моноклональних антитіл к ФНП- α людини (інфліксимаб) та моноклональні антитіла к CD 20+ (ритуксимаб). Останні значно підвищують вартість лікування пацієнтів з РА, що призводить до економічних збитків з боку пацієнта та системи охорони здоров'я [4].

Додатково до стандартної терапії пацієнтам можуть бути призначені інші препарати, що впливають на систему імунітету, наприклад, індуктори інтерферону (ІНФ), зокрема циклоферон. Циклоферон призначають за схемою: внутрішньом'язово або внутрішньовенно один раз на день у першу, другу, четверту, шосту, восьму, одинадцяту, чотирнадцяту, сімнадцяту, двадцяту, двадцять третю (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23) добу. Проводять чотири курси лікування з інтервалом у 10 днів. Не зважаючи на те, що циклоферон є індуктором ІНФ, та в першу чергу індукує синтез раннього α -типу, у людини активність ІНФ в сироватці крові не перевищує 100МЕ/мл, через 48 годин ІНФ в крові виявити не вдається, тому він не може бути використаний як прогностичний маркер ефективності терапії [3].

Сучасні можливості прогнозування ефективності лікування та, відповідно, здійснення своєчасної корекції його програми, базуються на використанні стандартних систем критеріїв оцінки активності процесу.

До таких стандартів належать критерії ефективності лікування Американської колегії ревматологів (ACR) 20, ACR50 та ACR70. ACR20 критерій визначається, як бінарна композитна точка, що сполучає наступне: 20% покращення рахунку чутливих суглобів і 20% покращення рахунку припухлих суглобів, 20% покращення трьох із п'яти наступних критеріїв - оцінка болю пацієнтом, глобальна оцінка стану здоров'я пацієнтом, глобальна оцінка стану здоров'я лікарем, оцінка пацієнтом непрацездатності, реактанти гострої фази (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (С-РБ)). Відповідно, визначаються 50 - та 70% - на ефективність лікування. Оцінка болю пацієнтом, загальна оцінка стану здоров'я пацієнтом, загальна оцінка стану здоров'я лікарем проводяться за даними візуально-аналогових шкал (від 0см до 10см). Оцінка індексу непрацездатності проводиться на основі опитувальника HAQ (від англ. Health Assessment Questionnaire).

Також до таких стандартів відносять DAS (disease activity score). Спочатку в цій шкалі не було передбачено використання лабораторних даних. Потім, додатково було розроблено DAS28 який обчислюється на підставі дослідження 28 суглобів з використанням ШОЕ як однієї з перемінних і DAS28 з використанням С-РБ ($DAS28 = 0.56 * \sqrt{ЧБС} + 0.28 * \sqrt{ЧПС} + 0.36 * \ln(СРБ + 1) + 0.014 * ЗСЗ$, де ЧБС - число болючих суглобів, ЧПС - число припухлих суглобів, СРБ - С-

реактивний білок, ЗСЗ - загальний стан здоров'я, що оцінюється пацієнтом на візуально-аналоговій шкалі) [8]. Використання цього індексу та його змін у процесі лікування рекомендовано для застосування в якості критерію реагування. Значима зміна DAS28 визначена як двократно переважаюча помилку вимірювання, що за результатами внутрішньоперіодного кореляційного аналізу дорівнює 0.6. Для визначення прогнозу запропоновано наступні градації: сприятливий прогноз визначається при зміні DAS28 у порівнянні з вихідними значеннями більш ніж на 1.2, за умов досягнення рівня <3.4; несприятливий - при зміні DAS28 <0.6, або між 0.6 та 1.2, за умов досягнення рівня >5.1. У решти хворих прогноз вважається невизначеним. Основною складовою поліпшення прогнозу є ефективність лікування.

Досягненню бажаного технічного результату при застосуванні цього методу прогнозування заважають недостатня точність та інформативність, що пов'язані з суб'єктивністю оцінки пацієнтом свого стану. Проте найбільш вагомим недоліком цієї системи критеріїв є терміни оцінки ефективності терапії - 3 місяця від її початку для лефлунаміда і сульфасалазину та 6 місяців для інших "базисних" препаратів. А препарати, у свою чергу, є дорогими і тривале їх використання за відсутності прогнозування веде до великих соціально-економічних затрат.

Найбільш близьким аналогом рішення, що являється можна вважати спосіб прогнозування ефективності патогенетичної терапії при ревматоїдному артриті, при якому прогнозування здійснюється на основі результатів дослідження динаміки зміни рівня сироваткового ФНП α : позитивний прогноз робиться за умови, якщо протягом 20 днів від початку лікування спостерігається зниження рівня ФНП α не менш ніж на 20% від його значення перед початком лікування; за умови відсутності 20% зниження рівня ФНП α протягом 20 днів лікування робиться висновок про необхідність корекції схеми патогенетичної терапії [2]. Використання даного критерію підвищує об'єктивність прогнозування ефективності лікування, є легким в використанні та термін у 20 днів є прийнятним. Цей метод має те обмеження, що його можна використовувати виключно для прогнозування ефективності базисної терапії.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування ефективності застосування циклоферону у хворих на ревматоїдний артрит за рахунок визначення прогностично значущих закономірностей динаміки співвідношення ІЛ-4 та ІФН- γ , забезпечити одержання достовірних прогностичних даних у найкоротші строки.

При вирішенні поставленої задачі було взято до уваги те, що у патогенезі РА значна роль відводиться балансу між двома функціонально різними видами популяцій Т-лімфоцитів, що характеризуються специфічними цитокиновими контурами.

Спосіб прогнозування полягає в наступному:

У пацієнта з РА вимірюють рівень ІЛ-4 та ІФН- γ у сироватчній рідині на перший день терапії до введення циклоферону та на 24 добу після останньої ін'єкції циклоферону першого курсу на 23 день,

вираховують відсоток, на який змінилось співвідношення ІЛ-4/ІФН- γ за формулою:

$$\frac{((\text{ІЛ} - 4_1 / \text{ІФН} - \gamma_1 - \text{ІЛ} - 4_0 / \text{ІФН} - \gamma_0)) \times 100 (\%) }{\text{ІЛ} - 4_0 / \text{ІФН} - \gamma_0},$$

де

ІЛ-4₀ - рівень інтерлейкіну-4 у синовіальній рідині до початку лікування;

ІФН- γ_0 - рівень інтерферону- γ у синовіальній рідині до початку лікування;

ІЛ-4₁ - рівень інтерлейкіну-4 у синовіальній рідині на 24-ту добу курсу;

ІФН- γ_1 - рівень інтерферону- γ у синовіальній рідині на 24-ту добу курсу;

Отриманий показник використовують для прогнозу: при його значенні >25% роблять висновок про наявність позитивного ефекту від включення в схему циклоферону та прогнозують подальшу ефективність його застосування; при його значенні <25% прогнозують відсутність позитивного ефекту від терапії циклофероном та недоцільність її продовження.

Обрання в якості прогностичного маркера співвідношення ІЛ-4/ІФН- γ та визначення граничного рівня зміни співвідношення $\geq 25\%$, за межами якого прогнозується ефективність, засновано на проведеному статистичному аналізі даних, що отримані при обстеженні групи (n=52) хворих на РА, що отримували лікування циклофероном.

При вивченні ряду імунологічних показників у процесі терапії циклофероном була показана наявність прямої кореляційної залежності між DAS28 через 3 місяця від початку терапії та співвідношенням ІЛ-4 та ІФН- γ на 24 добу лікування ІНФ (r=0,43, p<0,05).

Вибір 25% порогового значення зв'язаний з тим, що у хворих РА зі сприятливим прогнозом (DAS28 у порівнянні з вихідними значеннями більш ніж на 1,2, за умов досягнення рівня <3,4 (n=37) через 3 місяця після початку лікування) співвідношення ІЛ-4 та ІФН- γ (M \pm SD, ранги) дорівнює (1,56 \pm 0,38, 1,50-1,65) при (1,21 \pm 0,27, 1,01-1,47) до лікування, отже, спостерігалось (підвищення на 28,9%), а в групі хворих (n=15) з невизначеним та несприятливим прогнозом (DAS28 <0,6, або між 0,6 та 1,2, за умов досягнення рівня >5,1 через 3 місяця після початку лікування) співвідношення ІЛ-4 та ІФН- γ (M \pm SD, ранги) дорівнює (1,23 \pm 0,29, 0,97-1,43) до лікування та (1,42 \pm 0,35, 1,33-1,51) після першого курсу лікування циклофероном (підвищення на 13,4%), p<0,05 в обох випадках. Тільки у одного пацієнта (2,7%) у якого співвідношення ІЛ-4/ІФН- γ склало <25% (1,50) у групі пацієнтів зі сприятливим прогнозом, лікування циклофероном було ефективно. У жодного пацієнта в групі з невизначеним і несприятливим прогнозом це співвідношення не підвищилось більш ніж на 25%.

Термін 24 доби, що заявляється в якості суттєвої ознаки, обґрунтовується наступним: 24 дні продовжується кожен курс циклоферону після якого слідує 10-денна перерва перед наступним курсом. Динаміка ІЛ-4 і ІФН- γ та їх співвідношення є достатнім для оцінки ефективності терапії.

Збільшення цього терміну до закінчення другого курсу циклоферону додатково 33 дні не призводить до суттєвого підвищення достовірності у порівнянні з результатами обстеження на 24-й добі та недоцільно, оскільки не відповідає інтересам жодного з учасників лікувального процесу.

У більшості пацієнтів з адекватно обраною терапевтичною тактикою у вище означений термін спостерігалось підвищення ІЛ-4 і ІФН- γ та їх співвідношення в синовіальній рідині на 25-30%.

Застосування способу дозволяє прогнозувати ефективність лікування циклофероном і скоротити додаткові фінансові витрати.

Можливість здійснення корисної моделі ілюструють дані, наведені в прикладах.

Приклад 1

Пацієнтка П., 56 років. Поступила до стаціонару з діагнозом: ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний, активність II ст., з переважним ураженням проксимальних міжфалангових суглобів, п'ястно-фалангових суглобів обох кистей, лучезап'ястних суглобів, плюснефалангових суглобів обох стоп, R \ddot{o} I ст., ФН II ст.

При обстеженні - жалоби на біль у дрібних суглобах кистей, плечових, променезап'ясткових, дрібних суглобах стоп, гомілковостопних, колінних, м'язову слабкість, стомлюваність, ранішню скутість тривалістю 1 годину. Хворіє 1 год.

Об'єктивно: Оглянуто та обстежено 28 суглобових зон. Відмічається хворобливість у всіх обстежених зонах за виключенням: справа - скронево-нижньощелеповий, ліктьовий, 2-5 п'ястно-фалангових, 2-4 проксимальних міжфалангових, 2-5 дистальних міжфалангових суглобів кистей; предплюсне-плюсневий, 2 плюсне-фаланговий, 1-3,5 - проксимальні міжфалангові суглоби стоп. Зліва - ліктьовий, 3,5 п'ястнофалангові, 5 проксимальні міжфалангові, 2-4 дистальні міжфалангові суглоби; предплюсне-плюсневий, 1 плюсне-фаланговий, 2 проксимальні міжфалангові суглоб. Відмічається припухлість наступних суглобових зон: справа - променезап'ястковий, 1-й плюснефаланговий, 1 міжфаланговий, 5 проксимальний міжфаланговий, колінний і гомілковостопний суглоби. Зліва - променезап'ястковий, 1 п'ястно-фаланговий, 1 міжфаланговий, 2-4 проксимальні міжфалангові, колінний і гомілковостопний суглоби.

Дані інструментального обстеження: R \ddot{o} -графія кистей - визначається остеопороз фаланг пальців і голівок п'ястих кісток. Кістково-деструктивних змін не виявлено. Відмічається звуження суглобової щілини в проксимальному міжфаланговому суглобі 4 пальця правої та проксимального міжфалангового суглоба 2 пальця лівої кисті. На рентгенограмах стоп визначається остеопороз фаланг пальців і голівок 3,4,5 плюсневих кісток. Звуження щілин міжфалангових зчленувань 2-5 пальців обох стоп. Деструктивних змін не виявлено. Висновок: Ревматоїдний артрит кистей та стоп I ст.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - 4,6 \cdot 10¹²/л, Hb - 154г/л, лейкоцити -7,0 \cdot 10⁹/л, тромбоцити - 369 \cdot 10⁹/л, СОЗ - 34мм/час.

2. С-РБ 11мг/л, Ревматоїдний фактор 123кU/L, Анти-CCP - 250,3U/mL.

3. Альбумин 51г/л, АЛТ-43IU/L, АСТ - 42 IU/L.

5. DAS - 3,7.

6. ІЛ-4 - 74пг/мл, ІФН- γ - 62пг/мл, ІЛ-4/ІФН- γ - 1,2.

Лікування: Метотрексат 20мг/тижд., наклофен дуо 75мг 2р/добу, циклоферон в/м по схемі.

Через 23 дні після початку лікування значимих змін з боку клінічних і рутинних лабораторних показників не відмічалось. В цей час визначалася зміна наступних показників: ІЛ-4 - 92пг/мл, ІФН- γ - 66пг/мл, ІЛ-4/ІФН- γ - 1,4. Δ ІЛ-4/ІФН- γ =1,4-1,2=0,2 (17%).

Дані лабораторного обстеження через 122 дні (4 курсу циклоферону) після початку лікування:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, Hb - 138г/л, лейкоцити - $6,3 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $289 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 29мм/час.

2. С-РБ 9мг/л, Ревматоїдний фактор 98 кU/L, Анти-CCP - 138,0 U/mL.

3. Альбумин 49г/л, АЛТ - 39 IU/L, АСТ - 37 IU/L.

5. DAS - 3,4.

Висновок: Після 122-х днів лікування наголошується неефективність лікування в цілому (DAS=3,4), у тому числі продовження лікування циклофероном після першого курсу також не сприяло підвищенню ефективності терапії, але привело до додаткових фінансових витрат у розмірі 330грн. Оцінка прогнозу ефективності лікування циклофероном могла сприяти зниженню неефективних витрат на лікування.

Приклад 2

Пацієнтка Н., 62 років, поступила до стаціонару з діагнозом: ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний, активність II ст., з переважним ураженням проксимальних міжфалангових суглобів, п'ястно-фалангових суглобів обох кистей, лучезап'ястних суглобів, гомілковостопних суглобів і правого колінного суглоба, гіпотрофія міжкістних м'язів кистей, Rø III ст., ФН II ст.

При обстеженні - жалоби на болі у дрібних суглобах кистей, стоп, променезап'ясткових, ліктьових, колінних і гомілковостопних суглобах, ранішню скутість протягом 1 години, стомлюваність, виражену слабкість, адинамію. Вважає себе хворою близько 5 років, коли з'явився біль у суглобах кистей і стоп, гомілковостопних та правому колінному суглобі, що підсилюються вночі та під ранок, ранішня скутість тривалістю декілька годин. Хворіє на протязі 3-х років.

Об'єктивно: Оглянуто 28 суглобових зон. Хворобливість і припухлість при пальпації наступних обстежених суглобів. Справа: 3-4 проксимальні міжфалангові суглоби, 1-4 п'ястно-фалангові суглоби, променезап'ястковий, ліктьовий, колінний, предплюсне-плюсневий, 1-й плюсне-фаланговий. Зліва - 1, 3, 4 - проксимальні міжфалангові суглоби, 1, 3, 4 п'ястно-фалангові, променезап'ястковий, предплюсне-плюсневий, 4,5 плюснофалангові.

Дані інструментального обстеження:

Р0-графія кистей - на рентгенограмах кистей визначається дифузний остеопороз фаланг пальців і п'ястних кісток, звуження суглобових щілин в міжфалангових суглобах пальців, стоншування

міжфалангових пластинок фаланг пальців, узурація субхондральних відділів епіфізів фаланг 1-5 пальців лівої кисті з ульнарними підвивихами у проксимальних міжфалангових суглобах 3-4 пальців обох кистей. На рентгенограмах стоп визначається остеопороз фаланг пальців і плюсневих кісток, звуження суглобових щілин міжфалангових суглобів і суглобів предплюсни. Варусна девіація плюсневих кісток і підшовне згинання фаланг пальців. Ревматоїдний артрит з поразкою суглобів кистей 3ст. і суглобів стоп 2ст., білясуглобний остеопороз, звуження суглобних щілин у проксимальних міжфалангових суглобах, множинні узури, підвівіхи в п'ястно-фалангових суглобах.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, Hb - 91г/л, лейкоцити - $6,3 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $277 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 39мм/час.

2. С-РБ 15мг/л, Ревматоїдний фактор 308кU/L, Анти-CCP - 98,4U/mL.

3. Альбумин 39г/л, АЛТ - 10 IU/L, АСТ - 15 IU/L.

4. DAS - 3,8.

6. ІЛ-4 - 68пг/мл, ІФН- γ - 56пг/мл, ІЛ-4/ІФН- γ - 1,2.

Лікування: Метотрексат 20мг/нед, діклоберл ретард по 100мг/день, в/суглобна ін'єкція з діпропаном у правий колінний суглоб, циклоферон в/м по схемі.

Через 24 дні після початку лікування значимих змін з боку клінічних та рутинних лабораторних показників не відмічалось. В цей час визначалася зміна наступних показників: ІЛ-4 - 108пг/мл, ІФН- γ - 66пг/мл, ІЛ-4/ІФН- γ -1,4. Δ ІЛ-4/ІФН- γ =1,6-1,2=0,4 (33%).

Дані лабораторного обстеження через 122 дні (4 курсу циклоферону) після початку лікування:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $3,9 \cdot 10^{12}$ /л, Hb-101г/л, лейкоцити - $6,1 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $237 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 28мм/час.

2. С-РБ 8мг/л, Ревматоїдний фактор 123 кU/L, Анти-CCP - 24,6 U/mL.

3. Альбумин 42г/л, АЛТ - 16 IU/L, АСТ - 18 IU/L.

4. DAS - 3,1.

Висновок: Після 122-х днів лікування, терапія в цілому була ефективною (DAS=3,1), у тому числі продовження лікування циклофероном після першого курсу також можна вважати сприяючим підвищенню ефективності терапії виправдовуючи додаткові витрати.

Перелік посилань:

1. Коваленко, В. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / Під ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. -Київ, 2004.-156с.

2. Патент №16375 (UA); МКВ: A61B10/00 Спосіб прогнозування ефективності патогенетичної терапії при ревматоїдному артриті. Грішина О.І. Рудик Ю.С., Кучма І.Ю., Драч М.І., Ракитянська О.О., Лисенко Н.В., Андреева І.Д., Менкус О.В., Руденко Л. М.. Номер заявки: 200512475. Заявник: Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України. Дата подання заявки: 23.12.2005. Дата публікації патенту 15.08.2006.

3. Романцов, М. Интерферонотерапия: перспективы клинического применения: Руководство для

врачей [Текст] / Под ред. М.Г. Романцова. - Москва, 1998. -38 с. - ISBN 5-230-08-853-2.

4. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. Arthritis Rheumatism. 2002; 46:328-346.

5. Firestein, G. The T cell cometh: interplay between adaptive immunity and cytokine networks in rheumatoid arthritis [Text] / G.S. Firestein // The Journal of Clinical Investigation. - 2004. - №114. - P.471-474.

6. Ronnelid, J. Production of T-cell cytokines at the single-cell level in patients with inflammatory

arthritis: enhanced activity in synovial fluid compared to blood [Text] / J. Ronnelid, L. Berg, S. Rogberg, et al. // The Journal of Rheumatology. - 2005. - №32. - P.1349-53. - ISSN 1499-2752.

7. van Eden, W. Balancing the immune system: Th1 and Th2 [Text] / W van Eden, R. van der Zee, P van Kooten et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2002. -№61.-P.25-28.

8. van der Linden, M. A. Disease Activity Scores using C-reactive protein [E-resource] / M. A. van der Linden // <http://www.umcn.nl/scientist/> - April 5, 2004.