



Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты

Е.А. Галушко^{✉1}, А.В. Гордеев¹, Е.В. Матьянова¹, Ю.А. Олюнин¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить особенности течения заболевания у больных ревматоидным артритом (РА), соответствующих критериям «труднолечимого РА» (D2T).

Материалы и методы. Включены 505 больных РА (ACR/EULAR, 2010 г.). Все пациенты обсуждены экспертами-ревматологами, поскольку лечение РА воспринималось как проблематичное и/или недостаточное. Все пациенты имели хотя бы один из признаков: активность заболевания не ниже умеренной; невозможность снижения дозы глюкокортикоидов до низкой; быстрое рентгенологическое прогрессирование; симптомы РА, вызывающие снижение качества жизни. В группу D2T вошли 35 пациентов с истинной неэффективностью или непереносимостью двух и более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)/таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) разного механизма действия. В группу контроля (К) вошли пациенты с РА, уже имевшие опыт приема хотя бы одного класса ГИБП/тсБПВП ($n=291$).

Результаты. В среднем каждый 15-й (7%) пациент с РА соответствовал критериям EULAR для D2T. Медиана возраста пациентов в группе D2T составила 45 лет, что меньше, чем в К (Ме 54 [43; 62] лет; $p=0,046$). Длительность РА в обеих группах сопоставима. Выраженность суставной деструкции в D2T выше, чем в К (IV стадия у 40 и 23% соответственно). Позитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду в D2T встречалась реже, чем в К (60 и 85,9%; 60 and 76,6% соответственно). Наличие системных проявлений РА характерно скорее для К, чем для D2T (28,6 и 63%, $p=0,0001$). В группе больных D2T количество ранее принимаемых БПВП выше, чем в К ($p=0,002$). В качестве первого БПВП в обеих группах чаще назначался метотрексат (в 62,9 и 65,7% соответственно). Инициация ГИБП/тсБПВП-терапии в D2T чаще производилась ингибиторами фактора некроза опухоли α (отношение шансов – ОШ 2,8; 95% доверительный интервал – ДИ 1,4–5,8; $p=0,003$) и блокатором Ко-стимуляции абатацептом (ОШ 4,6; 95% ДИ 1,7–12,2; $p=0,004$), а в К – ингибитором В-клеток ритуксимабом (ОШ 6,9; 95% ДИ 2,6–18,4; $p<0,0001$).

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что в России, как и за рубежом, принцип лечения РА «до достижения цели» пока не получил широкого распространения, и отработка адекватной терапии занимает слишком много времени.

Ключевые слова: рефрактерный, труднолечимый ревматоидный артрит, «лечение до достижения цели»

Для цитирования: Галушко Е.А., Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Олюнин Ю.А., Насонов Е.Л. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):661–666. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201489

ORIGINAL ARTICLE

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results

Elena A. Galushko^{✉1}, Andrey V. Gordeev¹, Elena V. Matyanova¹, Yury A. Olyunin¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare the features of the course of the disease and the therapy in rheumatoid arthritis (RA) patients who meet the criteria of difficult-to-treat RA (D2T).

Materials and methods. The study included 505 RA patients (ACR/EULAR 2010). Rheumatologist experts discussed all patients, since the treatment of RA were perceived as problematic and/or insufficient. All patients had at least one of the following signs: the activity of the disease is no lower than moderate; the inability to reduce the dose of glucocorticoids to low; rapid radiological progression; RA symptoms causing a decrease in quality of life. The D2T group included 35 patients with true inefficiency or intolerance of two or more of bDMARDs/tsDMARDs of different mechanism of action. The control group (K) included patients with RA who already had experience of taking at least one class of bDMARDs/tsDMARDs ($n=291$).

Results. On average, every 15 patients (7%) with RA met the EULAR criteria for D2T. The median age of patients in the D2T group was 45 years, which is less than in K (Me 54 [43; 62] years; $p=0.046$). The duration of RA in both groups was comparable. The severity of articular destruction in D2T was higher than in K (stage IV in 40% and 23%, respectively). Positivity for the RF and ACPA in D2T was less common than in K (60% and 85.9%; 60% and 76.6%, respectively). The presence of systemic manifestations of RA was more typical for K than for D2T (28.6% and 63%, $p=0.0001$). In the group of D2T patients, the number of previously taken DMARDs was higher than in K ($p=0.002$). Methotrexate was more often prescribed as the first DMARDs in both groups (in 62.9 and 65.7%, respectively). Initiation of bDMARDs/tsDMARDs therapy in D2T was more often performed by TNF- α inhibitors (OR 2.8; $p=0.003$) and co-stimulation blocker – abatacept (OR 4.6; $p=0.004$), and in control – by B-cell inhibitor rituximab (OR 6.9; $p<0.0001$).

Conclusion. The results of this study suggest that in Russia, as well as abroad, the principle of RA treatment “treat to target” has not yet become widespread, and the development of adequate therapy takes too much time.

Keywords: rheumatoid arthritis, difficult-to-treat, bDMARDs, tsDMARDs

For citation: Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YuA, Nasonov EL. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):661–666. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201489

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Галушко Елена Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(903)154-62-36; e-mail: egalushko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2776-4276

Гордеев Андрей Викторович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-9820-8851

✉ Elena A. Galushko. E-mail: egalushko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2776-4276

Andrey V. Gordeev. ORCID: 0000-0001-9820-8851

Введение

За последние десятилетия возможности терапии ревматоидного артрита (РА) в значительной степени расширились, а стратегии лечения улучшились. Многие пациенты в Российской Федерации достигают ремиссии и/или низкой активности заболевания, следуя действующим рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) и/или Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению РА [1, 2]. Однако даже при соблюдении текущих рекомендаций существует группа пациентов, у которых не удается достичь ремиссии или низкой активности заболевания, несмотря на использование современных, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и/или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). В последние годы сформулированы концепции о существовании так называемых «труднолечимого» и «рефрактерного» РА, которые, согласно предварительному определению, рассматриваются как субтипы заболеваний, при которых даже строгое следование стратегии Treat To Target (T2T) не приводит к значимому снижению клинико-лабораторной активности РА [3, 4]. В целом развитие явлений «рефрактерности» более характерно для развернутого, нежели для раннего РА [4]. Более широкий круг пациентов, не поддающихся лечению, классифицируется как «труднолечимый РА», или Difficult To Treat RA (D2T) [5–7]. Именно к этой категории пациентов привлечено пристальное внимание ученых и клиницистов в настоящее время. В процессе разработки рекомендаций для этой популяции пациентов стало ясно, что доказательств недостаточно и необходимы дальнейшие исследования [8–10]. Это связано со сложностью идентификации пациентов D2T из-за многомерности определения и предполагаемых колебаний состояния заболевания с течением времени [6, 10, 11]. Более того, порой практически невозможно отделить истинно рефрактерное течение РА от D2T. Выявление таких пациентов в реальной клинической практике, по данным ретроспективного анализа, расширяет возможности этих исследований для понимания самой проблемы и выбора дальнейшей тактики лечения.

Цель исследования – описать клинико-лабораторные особенности течения собственно РА и его фармакологического анамнеза у пациентов, соответствующих международным критериям EULAR для D2T, в практике крупного российского ревматологического стационара.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации 505 пациентов с достоверным РА (EULAR, 2010 г.), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в течение 2021 г. и которым одобрено введение ГИБП/тсБПВП. Все пациенты доложены и обсуждены экспертами-ревматологами на врачебной комиссии, где принималось решение по выбору/смене ГИБП/

тсБПВП, поскольку лечение РА воспринималось лечащим врачом и/или пациентом как проблематичное и/или недостаточное. Больные, направляемые на данную комиссию, также имели по крайней мере один из следующих признаков: активность заболевания не ниже умеренной; признаки и/или симптомы, указывающие на активное заболевание; невозможность постепенного снижения дозы глюкокортикоидов (ГК); быстрое рентгенологическое прогрессирование; симптомы РА, вызывающие снижение качества жизни.

Из 505 пациентов 2 и более ГИБП/тсБПВП разного механизма действия получали 49 пациентов. В группу D2T вошли 35 пациентов с истинной неэффективностью или непереносимостью двух и более ГИБП/тсБПВП разного механизма действия в анамнезе, что составило 7% от всех, кому одобрено введение ГИБП/тсБПВП. Второй и третий критерии D2T EULAR у данных больных также применимы, поскольку являлись непосредственной причиной их госпитализации.

В качестве группы контроля (К) выбраны пациенты с РА, уже имевшие опыт приема хотя бы одного класса ГИБП/тсБПВП до наблюдаемой госпитализации ($n=291$) и нуждающиеся в замене или возобновлении ГИБП/тсБПВП, задержанного по административным причинам.

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая клиническая характеристика исследуемых групп представлена в **табл. 1**. Медиана возраста пациентов в группе D2T составила 45 лет, что меньше, чем в К (Me 54 [43; 62] года; $p=0,046$). При этом длительность РА у них несколько больше ($p > 0,05$). Такие различия выявлены из-за того, что в группе D2T в 2,5 раза чаще встречались пациенты с ювенильным началом РА.

Выраженность суставной деструкции в группе D2T выше, чем в К, что согласуется с наличием прямой корреляции рентгенологической стадии с длительностью РА (R_s 0,6; $p < 0,0001$) и отрицательной с возрастом дебюта РА (R_s -0,2; $p < 0,0001$). Группа D2T, как и К, представлена преимущественно пациентами женского пола.

Позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) в D2T встречалась реже, чем в К. Наличие системных проявлений РА больше характерно для К, чем для D2T ($p=0,0001$). Однако при рассмотрении отдельных видов внесуставных проявлений статистической значимости не получено за счет малого количества наблюдений.

Сопутствующие заболевания в значительной степени могут влиять как на течение РА, так и на переносимость препаратов [12, 13]. Частота встречаемости наиболее значимой сопутствующей патологии: артериальной гипертензии, сахарного диабета, вторичного амилоидоза и других,

Матьянова Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-2135-5524

Олюнин Юрий Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-8665-7980

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1598-8360

Elena V. Matyanova. ORCID: 0000-0003-2135-5524

Yury A. Olyunin. ORCID: 0000-0002-8665-7980

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РА
Table 1. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis

Показатели	D2Т (n=35)	К (n=291)	p	
Возраст, M±SD, лет	46,3±15,1	51,6±14,8	0,046	
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	3 (8,6)/32 (91,4)	42 (14,4)/249 (85,6)	Нд	
Длительность РА, M±SD, лет	15,7±10,7	13,1±8,9	Нд	
Дебют РА до 18 лет, абс. (%)	10 (28,6)	31 (10,7)	ОШ 3,4, 95% ДИ 1,5–7,6; p=0,006	
Рентгенологическая стадия РА, абс. (%)	I	0	Нд	
	II	10 (28,6)	123 (42,3)	Нд
	III	11 (31,4)	92 (31,6)	Нд
	IV	14 (40)	67 (23)	ОШ 2,2, 95% ДИ 1,1–4,6; p=0,03
Позитивность по РФ, абс. (%)	21 (60)	250 (85,9)	ОШ 4,1, 95% ДИ 1,9–8,6; p=0,0005	
Позитивность по АЦЦП, абс. (%)	21 (60)	223 (76,6)	ОШ 2,2, 95% ДИ 1,1–4,5; p=0,03	
Наличие системных проявлений РА, абс. (%)	Всего	10 (28,6)	183 (62,9)	ОШ 4,2, 95% ДИ 2–9,2; p=0,0001
	Ревматические узлы	6 (17,1)	72 (24,7)	Нд
	Синдром Шегрена	7 (20)	100 (34,4)	Нд
	Интерстициальное поражение легких	2 (5,7)	26 (8,9)	Нд

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: Нд – нет данных.

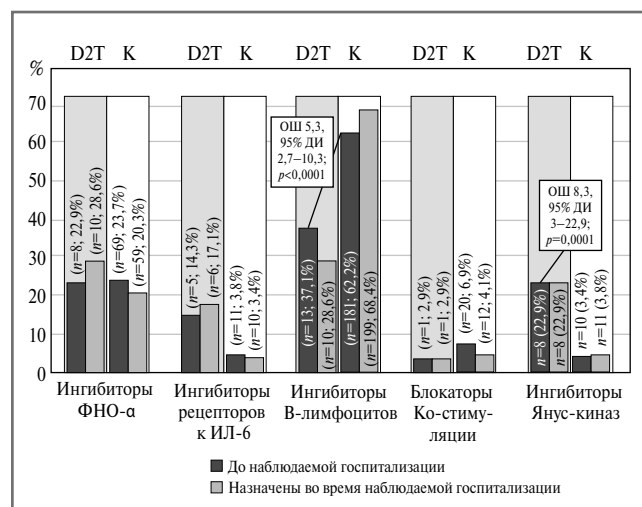


Рис. 1. Терапия ГИБП/тсБПВП до и во время наблюдаемой госпитализации.

Fig. 1. bDMARDs/tsDMARDs therapy before and during the observed hospitalization.

по данным выписок, у больных D2Т статистически значимо не выше, чем в К (p>0,05). Возможно, малочисленность данной группы в настоящее время не позволяет более корректно сравнивать этот показатель.

При сравнительной оценке активности РА на момент осмотра средний показатель индекса DAS28 в группе D2Т достоверно выше, чем в К (5,3±1,3 и 4,9±1,2 соответственно). При рассмотрении отдельных показателей обращало внимание повышение лабораторной воспалительной активности в группе D2Т: уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов у них достоверно выше (p<0,001), чем в К (14 [3,5; 43,3]; 5,2 [1,6; 17,9] и 28 [8; 90]; 16 [8; 32] соответственно). При этом по числу болезненных и припухших суставов, оценке большими своего состояния по Визуальной аналоговой шкале и продолжительности

утренней скованности статистически значимых различий между группами D2Т и К не выявлено (p>0,05).

Анализ предшествующей терапии РА показал, что в группе больных D2Т количество ранее принимаемых БПВП выше, чем в К (p=0,002). В качестве первого БПВП в обеих группах чаще назначался метотрексат (в 62,9 и 65,7% случаев соответственно). Его максимальная доза составила 18±5,6 и 20±11,2 мг/нед в D2Т и К соответственно (p>0,05).

На момент анализируемой госпитализации наиболее часто применяемым БПВП в обеих группах оставался метотрексат (34 и 48%). Однако в группе D2Т по сравнению с К немного чаще использовался гидроксихлорохин (17, 12%) и реже – лефлуномид (11,5, 28% соответственно), но без статистически значимой разницы (p<0,05). На терапии без синтетических БПВП находились 30,8 и 31,2% больных РА.

Системную ГК-терапию в D2Т ранее получали 29 (82,9%) больных, медиана длительности приема ГК у них составила 60 [26; 118] мес. На момент госпитализации в группе D2Т процент больных, принимавших пероральные ГК, достоверно выше (80,8%, n=21), чем в К (52,9%, n=46; отношение шансов – ОШ 3,7; 95% доверительный интервал – ДИ 1,3–10,8; p=0,01). Дозы ГК в обеих группах сопоставимы (Me 5 [5; 10] мг/сут).

В группе D2Т длительность ГИБП/тсБПВП-терапии и количество ранее принимаемых препаратов в анамнезе больше (p<0,0001), а возраст пациентов к моменту ее начала меньше, чем в К (p=0,003). При этом периоды от дебюта заболевания до инициации терапии ГИБП/тсБПВП в группах статистически значимо не различались (табл. 2).

Инициация ГИБП/тсБПВП-терапии в D2Т чаще производилась ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и блокатором Ко-стимуляции абатацептом, а в К – ингибитором В-клеток ритуксимабом.

На момент анализируемой госпитализации в группе больных D2Т достоверно чаще назначались препараты группы ингибиторов Янус-киназы, а в К – блокаторы В-клеток (рис. 1).

Поскольку основным классификационным отличием группы D2Т от остальных больных РА являются многократные смены терапии по любым причинам, включая ее

Таблица 2. Лекарственный анамнез ГИБП/тсБПВП**Table 2. Medical history of bDMARDs/tsDMARDs**

	D2T (n=35)	K (n=291)	p	
Количество ГИБП/тсБПВП в анамнезе, включая назначенный при наблюдаемой госпитализации, $M \pm SD$	4,1±1,4	1,7±1,5	<0,0001	
Возраст больных к началу терапии ГИБП/тсБПВП, $M \pm SD$, лет	39,5±16,6	47,8±15,4	0,003	
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, Me [25; 75-й перцентиль], лет	7 [3; 9]	2 [1; 6]	<0,0001	
Период от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, Me [25; 75-й перцентиль], лет	7 [3; 9]	7 [3; 14]	Нд	
Первые ГИБП/тсБПВП (по данным анамнеза), абс. (%)	Ингибиторы ФНО- α	20 (67,1)	93 (32)	ОШ 2,8, 95% ДИ 1,4–5,8; $p=0,003$
	Ингибиторы ИЛ-6	1 (2,9)	20 (6,9)	Нд
	Ингибиторы В-клеток	5 (14,3)	156 (53,6)	ОШ 6,9, 95% ДИ 2,6–18,4; $p<0,0001$ (F)
	Блокаторы Ко-стимуляции	7 (20)	15 (5,2)	ОШ 4,6, 95% ДИ 1,7–12,2; $p=0,004$ (F)
	Ингибиторы Янус-киназ	2 (6,7)	7 (2,4)	Нд

Примечание. ИЛ – интерлейкин.

Таблица 3. Причины отмены/смены первого ГИБП/тсБПВП**Table 3. Reasons for cancellation/change of the first bDMARDs/tsDMARDs**

	D2T (n=35)	K (n=291)	p
Недостаточный эффект, абс. (%)	23 (65,7)	67 (23)	ОШ 6,4, 95% ДИ 3–13,6; $p<0,001$
Вторичная неэффективность, абс. (%)	4 (11,4)	20 (6,9)	Нд
Нежелательные реакции, абс. (%)	9 (25,7)	25 (8,6)	ОШ 3,7, 95% ДИ 1,6–8,7; $p=0,005$
Административные причины, абс. (%)	6 (17,1)	208 (71,5)	ОШ 12,1, 95% ДИ 4,9–30,2; $p<0,0001$ (F)
Из них: ускользание эффекта после перерыва по админ. причинам*	4 из 35 (11,4%) 4 из 6 (66,7%*)	8 из 291 (2,7%) 8 из 208 (3,8%*)	*ОШ 50, 95% ДИ 8–314; $p<0,0001$ (F)
Другое, абс. (%)	1 (2,9)	6 (8,3)	Нд
Длительность приема 1 ГИБП, Me [25; 75 перцентиль], мес	10 [5; 78]	12 [6; 32]	Нд

*Процент рассчитан от количества отмен ГИБП/тсБПВП по административным причинам.

неэффективность или непереносимость, нами проанализированы причины отмены или смены только первого назначенного препарата в анамнезе (из-за малочисленности выборки); **табл. 3**. Длительность его приема в группах сопоставима. При этом в D2T она отрицательно коррелировала с возрастом дебюта РА ($R_s -0,5$; $p=0,002$).

В D2T чаще, чем в K, первый ГИБП/тсБПВП отменяли в связи с недостаточным эффектом и появлением нежелательных реакций, а в группе K – по административным причинам.

Частота развития вторичной неэффективности первого ГИБП/тсБПВП в группах статистически сопоставима (см. **табл. 3**), а потеря эффекта препарата после вынужденного перерыва в его приеме по административным причинам в D2T наблюдалась достоверно чаще, чем в K.

Обсуждение

По данным эпидемиологических исследований, широкое внедрение современных стратегий лечения РА в клини-

ческую практику привело к более высокой частоте развития ремиссии заболевания по сравнению с предыдущими временными декадами [14, 15]. Тем не менее остается еще очень много нерешенных теоретических и клинических проблем. Это связано не в последнюю очередь с гетерогенностью патогенетических механизмов индукции, хронизации РА, что находит свое отражение в существовании широкого спектра клинико-лабораторных фенотипов и эндотипов заболевания, в том числе с формированием популяции труднолечимых пациентов.

В результате проведенного исследования нами установлено, что в реальной клинической практике в среднем каждый 15-й (7%) пациент, резистентный к проводимой терапии синтетическими БПВП и чье лечение воспринималось лечащим врачом и/или пациентом как проблематичное, соответствовал международным критериям EULAR для D2T [8].

В работах, где изучались причины формирования D2T РА, получены довольно неоднородные результаты.

Это несоответствие может быть обусловлено как различием методических подходов, так и особенностями системы оказания медицинской помощи в разных странах [3, 6, 9, 10].

Особенностью нашей группы D2T является наличие в ней значительной доли больных с началом РА в детском возрасте. Такая структура может быть связана с объединением в рамках одного ревматологического центра детского отделения и отделений для взрослых. Преемственность в их работе обеспечивает концентрацию таких пациентов в данном учреждении. Судя по результатам настоящей работы, увеличение длительности болезни является одним из основных факторов, способствующих развитию D2T РА. Поэтому у повзрослевших больных ювенильным идиопатическим артритом вероятность возникновения этой формы болезни может быть выше, чем у заболевших в более старшем возрасте.

Известно, что среди «иммунологических предикторов» резистентности к терапии или потери ремиссии после снижения дозы или отмены ГИБП лучше всего охарактеризована роль аутоантител – АЦЦП и РФ [3, 11]. Установлено, что АЦЦП и РФ не только являются биомаркерами РА, но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов боли, воспаления и деструкции костной ткани [16, 17]. По данным нашего исследования подтвердить влияние АЦЦП и РФ на развитие D2T не представилось возможным, поскольку среди наших пациентов с D2T достоверно чаще встречался серонегативный субтип РА и D2T с более выраженной суставной деструкцией. Это не в последнюю очередь связано с преобладанием пациентов с ювенильным началом РА, но, с другой стороны, полученные результаты могут быть первым доказательством того, что в основе формирования «труднолечимого РА» лежат не только хорошо изученные иммунологические предикторы, но и другие факторы, которые требуют дальнейшего изучения: функция синовиальной мембраны, интерстициальное поражение легких и др.

Анализ данных фармакологического анамнеза не выявил значимых различий в структуре инициации базисной терапии синтетическими БПВП и в причинах смены препарата между группами D2T и К. Однако инициация биологической терапии в группе больных D2T несколько чаще производилась ингибиторами ФНО- α и абацацептом, а в группе К – ритуксимабом. Полученные результаты подтвердили известную связь между гиперпродукцией аутоантител и эффективностью анти-В-клеточной терапии ритуксимабом [17] среди пациентов, у которых в течении РА доминировал аутоиммунный механизм развития и закрепления болезни.

С другой стороны, по данным P. Conigliaro и соавт. [18], мужской пол и ранний возраст начала терапии ингибиторами ФНО- α также являются положительными предикторами достижения цели лечения РА (низкой активности или ремиссии). Поскольку D2T РА подразумевает длительное отсутствие «достижения цели», данный тезис условно предполагает больший процент пациентов мужского пола и более позднее начало терапии ингибиторами ФНО- α в группе D2T.

В нашей выборке гендерных различий между D2T и К не получено, а возраст больных к началу терапии ГИБП/тсБПВП (в том числе ингибиторами ФНО- α) меньше. Однако последнее, скорее всего, обусловлено достоверно более частым ювенильным началом РА и выявленной только для группы D2T зависимостью: чем раньше дебютировал РА, тем дольше применяли первый ГИБП. Но длительность РА от дебюта до инициации ГИБП/тсБПВП в исследуемых группах сопоставима. И это представляется неслучайным, поскольку, по данным рандомизированных клинических исследований, эффективность ГИБП (эффект по ACR70) у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО- α , редко превышает 10% [3, 11, 19], у 20–30% пациентов отмечен недостаточный эффект «первого» ГИБП и у 20% – снижение эффекта «второго» ГИБП в течение 2 лет терапии [3]. В нашей выборке больных D2T отмечено более частое назначение ингибиторов Янус-киназ при анализируемой госпитализации. Значение ингибиторов Янус-киназы в качестве первого и/или третьего компонента терапии при неэффективности тсБПВП и ГИБП также требует дальнейшего изучения [20].

Заключение

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования по изучению когорты «труднолечимых» пациентов в реальной клинической практике показали, что, лечение РА по-прежнему остается сложной, во многом нерешенной проблемой современной ревматологии. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение этой особой категории больных РА, вызывающих наибольшие затруднения при последовательном подборе терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания номер 1021051503137-7. Фундаментальная тема FURS-2022-008.

Funding source. The study was according to the state task number 1021051503137-7. Fundamental theme FURS-2022-008.

Список сокращений

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду
ДИ – доверительный интервал
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ОШ – отношение шансов
РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор
тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
D2T (Difficult to Treat RA) – труднолечимый ревматоидный артрит
T2T (Treat to Target) – лечение до достижения цели

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-557-71
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216655
3. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Ли́ла А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-263-271
4. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):966-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212862
5. De Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1135-44. DOI:10.1093/rheumatology/kex349
6. Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология*. 2021;15(5):7-11 [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
7. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PWJ, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217344
8. Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes M, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1705-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213687
9. Roodenrijs NMT, Kedves M, Hamar A, et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the 2020 EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001511. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001511
10. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17-33. DOI:10.1038/s41584-020-00541-7
11. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-409-419
12. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. DOI:10.1136/annrheumdis2013-204223
13. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10-6 [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
14. Ajeganova S, van Steenberg HW, van Nies JA, et al. Disease modifying anti rheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):867-73. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-207080
15. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015;17:181. DOI:10.1186/s13075-015-0707
16. Авдеева А.С., Кусевич Д.А. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):295-303 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-295-303
17. Martin-Mola E, Balsa A, Garcia-Vicuna R, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatol Int*. 2016;36(8):1043-63. DOI:10.1007/s00296-016-3506-3
18. Conigliaro P, Triggianese P, Chimenti MS, et al. Factors predicting 2 years of remission and low disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with TNF inhibitors. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):467-72.
19. Демидова Н.В., Галушко Е.А., Глухова С.И., и др. Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):316-20 [Demidova NV, Galushko EA, Glukhova SI, et al. Adalimumab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis after achieving sustained remission. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):316-20 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-316-320
20. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Ингибиторы Янус-киназа при иммуноопалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2022