

Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г.

ФГБНУ «Научно исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования – сравнительное изучение особенностей течения и терапии ревматоидного артрита (РА) у больных, соответствующих и не соответствующих критериям труднолечимого РА (difficult-to-treat RA, D2T).

Пациенты и методы. В исследование включены больные РА, удовлетворявшие критериям ACR/EULAR 2010 г. и госпитализированные в ФГБНУ «Научно исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с марта по октябрь 2021 г. Всем пациентам проводилось общепринятое клинико-лабораторное обследование, рентгенография кистей и дистальных отделов стоп, оценивалась рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу. Для определения воспалительной активности вычислялись индексы DAS28-COЭ и DAS28-CРБ.

Результаты и обсуждение. В исследование вошли 303 больных РА, у 25 (8,4%) из которых выявлен D2T. Длительность РА в группе D2T была значимо больше, чем у остальных пациентов: соответственно $15,9 \pm 11,8$ и $11,9 \pm 9$ лет ($p=0,04$). Рентгенологические изменения суставов при D2T были более выраженными. На момент госпитализации у пациентов с D2T отмечалась более высокая воспалительная активность, чем у больных, которым была продолжена предшествующая терапия генно-инженерными биологическими препаратами / таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. Доза глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с D2T была выше по сравнению с пациентами других групп: в среднем $8,3 \pm 5,1$ и $6,4 \pm 2,9$ мг/сут соответственно ($p=0,02$).

Заключение. Результаты исследования позволяют предположить, что в России, как и за рубежом, принцип лечения до достижения цели пока не получил широкого распространения, а подбор адекватной терапии занимает слишком много времени. При этом для подавления воспалительной активности российские ревматологи используют в первую очередь ГК. Внедрение в рутинную клиническую практику современных рекомендаций по ведению больных РА, по-видимому, могло бы сдерживать формирование D2T.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лечение; труднолечимый ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; глюкокортикоиды; базисные противовоспалительные препараты; мультиморбидность.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Олюнин ЮА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд. Современная ревматология. 2022;16(2):13–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-13-20

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Olyunin Yu.A., Galushko E.A., Zotkin E.G.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to compare the course of the disease and therapy in rheumatoid arthritis (RA) patients who meet and do not meet the criteria for difficult-to-treat RA (D2T).

Patients and methods. The study included RA patients who met the 2010 ACR/EULAR criteria and who were hospitalized in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from March to October 2021. All patients underwent a conventional clinical and laboratory examination, radiography of the hands and distal feet, and the radiological stage of RA according to Steinbroker was assessed. To determine the inflammatory activity, the DAS28-ESR and DAS28-CRP indices were calculated.

Results and discussion. The study included 303 patients with RA, 25 (8.4%) of them had D2T RA. The duration of RA in the D2T group was significantly longer than in other patients (15.9 ± 11.8 and 11.9 ± 9 years, respectively; $p=0.04$). X-ray changes in the joints in D2T were more pronounced. Patients with D2T had higher inflammatory activity at the time of hospitalization than patients who had continued prior therapy with biologic/targeted synthetic DMARDs. The dose of glucocorticoids (GC) in patients with D2T RA was higher compared to patients of other groups: on average 8.3 ± 5.1 and 6.4 ± 2.9 mg/day, respectively ($p=0.02$).

Conclusion. The results of this study suggest that in Russia, as well as abroad, the treat-to-target principle has not yet become widespread, and the selection of adequate therapy takes too much time. At the same time, Russian rheumatologists primarily use GC to suppress inflammatory activity. The introduction of modern recommendations for the management of patients with RA into routine clinical practice, could possibly restrain the formation of D2T RA.

Key words: rheumatoid arthritis; treatment; difficult-to-treat rheumatoid arthritis; biologic disease modifying antirheumatic drugs; glucocorticoids; disease modifying antirheumatic drugs; multimorbidity.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YuA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):13–20. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-13-20

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное заболевание с прогрессирующей деструкцией суставов и частым вовлечением внутренних органов, распространенность которого в популяции составляет около 1%, в Российской Федерации — 0,61% [1, 2]. В настоящее время для лечения РА широко используются современные противоревматические препараты, способные подавлять ключевые звенья патогенеза заболевания [3]. Применение такой терапии позволяет во многих случаях эффективно сдерживать прогрессирование необратимых структурных изменений суставов, предотвращать тяжелые функциональные нарушения и существенно улучшать качество жизни больных [4]. Вместе с тем надежных предикторов эффективности лечения в каждом конкретном случае пока не существует, и действующие рекомендации предусматривают использование стандартизированных алгоритмов с максимально ранним назначением синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), прежде всего метотрексата (МТ), и последующей коррекцией терапии с учетом ее эффективности [5].

Одновременно с сБПВП в лечении РА широко применяются глюкокортикоиды (ГК), способные быстро подавлять воспалительную активность и улучшать функциональный статус больных уже в начале терапии [6]. Эти препараты сравнительно недороги и доступны практически всем больным уже на самой ранней стадии заболевания. Их своевременное и обоснованное назначение в адекватных дозах может существенно повлиять на течение РА. При необходимости терапия дополняется генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП). Однако такая коррекция лечения связана со значительными финансовыми затратами и ее целесообразность обычно обсуждается коллегиально с привлечением экспертов.

Накопленный к настоящему времени значительный опыт клинического применения указанных препаратов позволяет выбирать оптимальные варианты лечения с использованием персонализированного подхода к ведению больных. Однако в ряде случаев терапия не позволяет получить желаемый результат [7, 8]. Изучение причин таких терапевтических неудач и разработка способов их устранения могут способствовать улучшению качества лечения больных РА и снижению финансовых потерь, связанных с недостаточно обоснованной коррекцией терапии. Важным шагом в решении данной проблемы является выделение особой категории больных РА, у которых подбор терапии вызывает наибольшие затруднения [9]. Недавно экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были предложены критерии труднолечимого РА (difficult-to-treat RA, D2T) [10].

Цель исследования — сравнительное изучение особенностей течения заболевания и проводимой терапии у больных РА, соответствующих и не соответствующих критериям D2T.

Пациенты и методы. В исследование включены больные РА, удовлетворявшие критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR 2010 г. и госпитализированные в

ФГБНУ «Научно исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с марта по октябрь 2021 г. Всем пациентам проводилось общепринятое обследование с определением числа припухших (ЧПС) и числа болезненных (ЧБП) суставов, продолжительности утренней скованности, общей оценки состояния здоровья больным (ООСЗ), СОЭ, уровня СРБ, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), выполнялась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп, оценивалась рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу. Для определения воспалительной активности вычислялись индексы DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ. У всех больных регистрировались сопутствующие заболевания.

Пациенты проходили врачебную комиссию (ВК) НИИР им. В.А. Насоновой, которая во всех случаях подтвердила целесообразность применения ГИБП или тсБПВП. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении групп с неправильным распределением признака применялся критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде среднего статистического значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и медианы с интерквартильным интервалом ($Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$). Корреляционный анализ осуществлялся по методу Спирмена (с указанием коэффициента корреляции R_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включено 303 больных РА. У всех пациентов была высокая или умеренная активность заболевания по DAS28-СОЭ. По мнению лечащего врача, им требовалась коррекция терапии, и они были направлены на ВК для решения вопроса о назначении ГИБП или тсБПВП. При этом 111 (37,6%) больным (*группа А*) эти препараты назначались впервые в связи с неэффективностью сБПВП; 105 (35,5%) пациентам планировалось продолжить лечение ГИБП или тсБПВП после перерыва, возникшего по разным причинам (*группа В*); 54 (18,3%) больным потребовалась смена первого ГИБП или тсБПВП из-за неудовлетворительного результата их применения (*группа С*). У 33 (10,9%) пациентов имелся опыт последовательного использования 2 и более ГИБП/тсБПВП разного механизма действия. У 8 из них ГИБП/тсБПВП были отменены по административным причинам, и они были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в *группу D2T* вошли только 25 (8,4%) пациентов, удовлетворявших критериям D2T EULAR: неэффективность 2 и более ГИБП/тсБПВП разного механизма действия, назначенных после неудачной попытки терапии традиционными сБПВП и другими препаратами [11].

Длительность РА в *группе D2T* была значимо больше, чем в остальных группах: $15,9 \pm 11,8$ года против $10,0 \pm 9,0$;

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных РА
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with RA

Показатель	Группа больных			
	А	В	С	D2T
Число больных, n	111	105	54	25
Возраст, годы, M±SD	49,4±13,2	52,5±15,5	49,7±15,9	44,9±14,2
Мужчины/женщины, n (%)	16 (14,4)/95(85,7)	19 (18,1)/86 (81,9)	4 (7,4)/50 (92,6)	3 (12,0)/22 (88,0)
Длительность РА, годы, M±SD	10,0±9,0	13,4±9,1	13,1±8,1	15,9±11,8*
Дебют РА до 18 лет, n (%)	5 (4,5)	10 (9,5)	10 (18,5)	7 (28)*
Рентгенологическая стадия РА, n (%):				
I	7 (6,3)	2 (1,9)	2 (3,7)	0
II	61 (54,9)	43 (41)	25 (46,3)	7 (28)
III	26 (23,4)	40 (38,1)	14 (25,9)	8 (32)*
IV	17 (15,3)	20 (19)	13 (24,1)	10 (40)*
Позитивность по РФ, n (%)	86 (77,5)	90 (85,7)	43 (79,6)	14 (56)*
Позитивность по АЦЦП, n (%)	77 (69,4)	80 (76,2)	41 (75,9)	16 (64)

*p<0,05 при сравнении с остальными группами (здесь и в табл. 2, 4–7).

*p<0.05 when compared with other groups (here and in Tables 2, 4–7).

13,4±9,1; 13,1±8,1 года соответственно (p=0,04; табл. 1). Прослеживалась также корреляция между длительностью заболевания и числом ГИБП/тсБПВП в анамнезе (p=0,0009). Пациенты с D2T были несколько моложе остальных участников исследования, однако различия не достигали статистической значимости. В этой группе чаще встречались пациенты с ювенильным началом РА: 28% случаев по сравнению с 9,3% случаев в остальных группах (отношение шансов, ОШ 3,8; 95% доверительный интервал, ДИ 1,5–10; p=0,01). По гендерному составу группы значимо не различались – доля женщин составляла 81,9–92,6%. Рентгенологические изменения суставов при D2T были более выраженными. III или IV рентгенологическая стадия выявлена у 18 (72%) больных группы D2T и у 130 (48,1%) в остальных группах (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,1–6,8; p=0,02). При этом отмечалась корреляция между длительностью РА и рентгенологической стадией (p<0,0001).

Позитивность по РФ в группе D2T наблюдалась реже, чем в других группах: у 14 (56%) и 219 (81,1%) пациентов

(ОШ 3,4; 95% ДИ 1,4–7,9; p=0,006), и реже, чем у больных с неэффективностью или непереносимостью одного ГИБП/тсБПВП в анамнезе: в 14 (56%) и 43 (79,6%) случаях соответственно (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,1–8,6; p=0,03). Позитивность по АЦЦП в группе D2T также встречалась несколько реже, но статистически незначимо.

На момент госпитализации у пациентов с D2T отмечалась более высокая воспалительная активность, чем у больных, которым была продолжена терапия ГИБП/тсБПВП (табл. 2). В группах А и С все анализируемые показатели также были значимо выше, чем в группе В (p<0,05). Кроме того, в группе D2T СОЭ была значимо выше, чем в группах А и С. По остальным показателям воспалительной активности группы D2T, А и С существенно не различались.

Индекс массы тела (ИМТ) в группах D2T, А, В и С был сопоставимым: в среднем 24,1±5,8; 25,5±4,9; 26±6,3 и 25,6±6,1 кг/м² соответственно. Частота наиболее значимых сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипер-

Таблица 2. Показатели активности РА у больных на момент госпитализации
Table 2. Indicators of RA activity in patients at the time of hospitalization

Показатель	Группа больных			
	А (n=111)	В (n=105)	С (n=54)	D2T (n=25)
ЧБС, M±SD	11,6±6,2	7,9±4,6*	10±5,5	9,1±5,1
ЧПС:				
M±SD	7±4	4,7±3,8*	6,1±4,6	5,6±3,6
Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 10]	4 [2; 6]	5 [3; 8]	6 [3; 7]
ООСЗ, мм, M±SD	67,8±13,3	57,5±14,1*	63,1±13,3	64,8±11,9
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	33 [14; 62]	16 [7; 24]*	24,5 [14; 53]	42 [8; 98]*
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	20,7 [8,3; 38,9]	5 [1,4; 13,2]*	15,1 [5,2; 46,5]	28,5 [6,2; 43,3]*
DAS28-СОЭ, M±SD	5,8±1	4,7±1,1*	5,5±1,2	5,5±1,2
DAS28-СРБ, M±SD	5,5±0,9	4,5±0,9*	5,1±1,1	5,2±0,8
Утренняя скованность, мин, M±SD	130,7±88	100,7±85*	118,5±85,3	134,4±100

Таблица 3. Частота сопутствующих заболеваний у больных РА, n (%)
Table 3. Frequency of comorbidities in patients with RA, n (%)

Показатель	Группа больных			
	A (n=111)	B (n=105)	C (n=54)	D2T (n=25)
Гипертоническая болезнь	42 (37,8)	50 (47,6)	23 (42,6)	10 (40)
Амилоидоз почек	4 (3,6)	2 (1,9)	2 (3,7)	5 (20)
Сахарный диабет	6 (5,4)	13 (12,4)	0	2 (8)
Патология щитовидной железы	20 (18)	16 (15,2)	5 (9,3)	4 (16)
Остеопороз	12 (10,8)	21 (20)	10 (18,5)	2 (8)
Хронический гастрит	28 (25,2)	15 (14,3)	16 (29,6)	4 (16)
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	5 (4,5)	7 (6,7)	3 (5,6)	1 (4)
Вирусный гепатит	5 (4,5)	5 (4,8)	1 (1,9)	0
Псориаз	5 (4,5)	0	2 (3,7)	1 (4)

тензию и остеопороз, во всех группах также оказалась сопоставимой (табл. 3).

Структура предшествующей терапии сБПВП в анализируемых группах различалась незначительно. В качестве первого сБПВП во всех группах чаще всего назначался метотрексат – МТ (табл. 4). Число использованных сБПВП в анамнезе у пациентов с D2T было больше, чем у остальных пациентов: соответственно $3,4 \pm 1,5$ и $2,6 \pm 1,0$ ($p=0,0007$). На момент госпитализации пациенты с D2T чаще, чем другие больные, оставались без базисной терапии: в 8 (32%) и 39 (14,4%) случаях (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,1–6,9; $p=0,03$). Они реже получали лефлуномид (ЛЕФ): в 1 (4%) против 85 (31,5%) случаев соответственно (ОШ 11; 95% ДИ 1,5–82,9; $p=0,008$). При D2T несколько чаще, чем в других группах, использовались гидроксихлорохин (ГКХ) и сульфасалазин (СС), однако различия не были статистически значимыми.

Пероральные ГК в анамнезе получали от 73,3 до 84% пациентов (табл. 5). На момент госпитализации доза ГК у пациентов с D2T была выше, чем у остальных больных: $8,3 \pm 5,1$ и

$6,4 \pm 2,9$ мг/сут соответственно ($p=0,02$). Доля больных, принимавших ГК, в группе D2T также была выше, чем среди остальных пациентов, но различия статистически незначимы.

Возраст пациентов к началу терапии ГИБП/тсБПВП в группе D2T был меньше, а ее длительность больше, чем у остальных больных: в среднем $38,2 \pm 15,1$ и $48,6 \pm 15$ лет ($p=0,001$) и $6,8 \pm 3,4$ и $2,1 \pm 3,1$ года ($p<0,0001$) соответственно. При этом время, прошедшее от дебюта заболевания до инициации терапии ГИБП/тсБПВП, статистически значимо не различалось (табл. 6).

При сравнении причин отмены сБПВП статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 7). ГИБП/тсБПВП в группе D2T отменялись чаще вследствие их неэффективности или возникновения нежелательных реакций (НР), которые в ряде случаев развивались на фоне недостаточной эффективности терапии. В группе D2T при лечении ГИБП/тсБПВП НР регистрировались чаще, чем в группах В и С: соответственно у 9 (36%) и 15 (9,4%) больных (ОШ 3,8; 95% ДИ 2–14,3; $p=0,001$).

Таблица 4. Лечение сБПВП у больных РА
Table 4. Treatment with sDMARDs in patients with RA

Показатель	Группа больных			
	A (n=111)	B (n=105)	C (n=54)	D2T (n=25)
Первый сБПВП, n (%):				
МТ	66 (59,5)	68 (64,8)	35 (64,8)	15 (60)
ЛЕФ	7 (6,3)	0	5 (9,3)	1 (4)
ГКХ	13 (11,7)	10 (9,5)	4 (7,4)	1 (4)
СС	22 (19,8)	22 (21)	6 (11,1)	5 (20)
другие	3 (2,7)	3 (2,9)	4 (7,4)	3 (12)
сБПВП на момент госпитализации, n (%):				
МТ	36 (32,4)	48 (45,7)	26 (48,1)	9 (36)
ЛЕФ	43 (38,7)	23 (21,9)	19 (35,2)	1 (4)*
ГКХ	20 (18)	13 (12,4)	3 (5,6)	5 (20)
СС	15 (13,5)	7 (6,7)	3 (5,6)	3 (12)
другие	0	1 (1)	0	0
комбинация препаратов	19 (17,1)	8 (7,6)	2 (3,7)	2 (8)
без сБПВП	17 (15,3)	17 (16,2)	5 (9,3)	8 (32)*
Число сБПВП в анамнезе:				
min–max	1–5	1–7	1–5	1–7
M±SD	2,7±0,9	2,5±1,1	2,5±1	3,4±1,5*
Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	2 [2; 3]	3 [2; 4]

Таблица 5. Терапия ГК у больных РА
Table 5. GC therapy in patients with RA

Терапия ГК	Группа больных			
	A (n=111)	B (n=105)	C (n=54)	D2T (n=25)
Принимали ГК <i>per os</i> , n (%):				
когда-либо в анамнезе	90 (81,1)	77 (73,3)	38 (70,4)	21 (84)
на момент осмотра	71 (64)	52 (49,5)	26 (48,1)	18 (72)
Доза ГК (в пересчете на преднизолон) <i>per os</i> на момент госпитализации, мг/сут:				
M±SD	7,2±3,1	5,5±2,7*	6,1±2,1	8,3±5,1*
Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [5; 10]	5 [5; 5]	5 [5; 7,5]	5 [5; 10]

Отмена ГИБП/тсБПВП по административным причинам преобладала в группе В: у 97(92,4%) пациентов против у 38 (48,1%) в группах D2T + С (ОШ 13,1; 95% ДИ 5,6–30,5; $p < 0,0001$). Это связано с тем, что пациентам группы В чаще назначалась терапия ритуксимабом, которая в период пандемии COVID-19 была ограничена по соображениям безопасности [8]. Подавляющее большинство госпитализаций пациентов группы В осуществлялось после проведения вакцинопрофилактики инфекции SARS-CoV-2 для коллегиального решения о возможности возобновления ранее проводимой терапии.

Сравнительный анализ результатов лабораторных исследований, выполненных при поступлении пациентов в стационар, выявил статистически значимые различия между группой D2T и остальными группами только для уровней тромбоцитов крови ($361,8 \pm 126$ и $301 \pm 101,6 \cdot 10^9/\text{л}$; $p = 0,005$) и общего билирубина ($6,5 \pm 3,2$ и $8,9 \pm 5,3$ мкмоль/л соответственно; $p = 0,03$).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что у больных РА, госпитализированных в клинику НИИР им. В.А. Насоновой для коррекции терапии, частота D2T составила 8,4%, что согласуется с данными зарубежных авторов [12–14]. Особенностью нашей группы пациентов с D2T является наличие в ней значительной доли больных с ювенильным началом РА. 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 этом учреждении. Судя по результатам настоящей работы, увеличение длительности болезни является одним из основных факторов, предрасполагающих к развитию D2T. Поэтому у больных с ювенильным началом РА вероятность возникновения этой формы болезни может быть выше, чем у заболевших в более старшем возрасте.

В работах, в которых изучались причины формирования D2T, получены неоднородные результаты, что может быть обусловлено как различием в методических подходах, так и особенностями системы оказания медицинской помощи в разных странах. Среди факторов, способствующих появлению D2T, отмечаются низкий социально-экономический статус, ограничение возможностей для проведения фармакотерапии из-за неблагоприятных реакций и сопутствующих заболеваний, несоответствие мнений врача и больного о необходимости усиления терапии, недостаточная приверженность пациентов лечению, фибромиалгия, худшая адаптация к заболеванию, позитивность по РФ [13–16].

Указанные факторы могут серьезно затруднять проведение адекватной терапии. В свою очередь, характер течения РА во многом зависит от тактики ведения больных. Отсутствие своевременного и активного лечения может отрицательно

сказаться на развитии заболевания. Так, начало эффективного лечения на ранней стадии РА благоприятно влияет на его течение и прогноз. В то же время позднее назначение или несвоевременная коррекция терапии могут стать причиной ее недостаточной эффективности и последующих затруднений при выборе препарата.

Хронический и неуклонно прогрессирующий характер РА, который сопровождается развитием необратимых изменений, обуславливает особую актуальность выбора оптимальной тактики ведения больных, позволяющей полностью реализовать терапевтический потенциал существующих препаратов. Считается, что максимальный эффект может быть получен при использовании принципа «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), который хорошо себя зарекомендовал в клинических исследованиях и поддерживается действующими рекомендациями по лечению РА [17, 18]. Однако наличие соответствующих указаний в официальных рекомендациях не всегда гарантирует их быстрое внедрение в практику. При этом барьеры на пути внедрения T2T и причины формирования D2T во многом схожи.

Н. Benham и соавт. [19], которые анализировали использование тактики T2T в рутинной клинической практике, полагают, что основными препятствиями для ее широкого применения, по мнению врачей, были недостаток времени, ограниченная доступность консультативной помощи и нежелание больных усиливать медикаментозную терапию. В. Batko и соавт. [20] выделили медицинские и немедицинские факторы, которые могут ограничивать возможности внедрения T2T. К первым они относят наличие сопутствующих заболеваний, сложное течение РА, коммуникационные барьеры, индивидуальные предпочтения, а ко вторым – препятствия, обусловленные особенностями структуры здравоохранения и социально-экономические факторы. Существенные, а порой и непреодолимые сложности при выборе терапии могут быть обусловлены также мультиморбидностью, часто сопровождающей РА [21, 22].

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что в России, как и за рубежом, принцип T2T пока не получил широкого распространения, и подбор адекватной терапии занимает слишком много времени. Среднее время от начала заболевания до назначения первого ГИБП у пациентов, обследованных в НИИР им. В.А. Насоновой, составляло около 10 лет. При этом MT назначался в качестве первого БПВП лишь в 60–65% случаев, и в дальнейшем при неудовлетворительных результатах лечения для его коррекции использовались не ГИБП, а сБПВП, что, по-видимому, могло способствовать формированию D2T. Число сБПВП в анамнезе у больных группы D2T было значимо больше, чем у пациентов других групп.

Таблица 6. Лечение ГИБП/тсБПВП у больных РА
Table 6. Treatment of bDMARDs/targeted sDMARDs in patients with RA

Показатель	Группа больных			
	A (n=111)	B (n=105)	C (n=54)	D2T (n=25)
Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, М±SD	49,4±13,2	49,2±2,0	45,6±17,2	38,2±15,1*
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0	2 [1; 4]	3 [1; 6]	7 [3; 8]*
Время от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, М±SD	10,0±9,0	10,0±9,1	9,0±7,6	9,2±11,5
Первый ГИБП/тсБПВП в анамнезе, n (%):				
ингибитор ФНОα	—	24 (22,9)	32 (59,3)	15 (60)
ингибитор ИЛ6	—	5 (4,8)	7 (13)	0
ингибитор В-клеток	—	71 (67,6)	6 (11,1)	4 (16)
блокатор костимуляции Т-лимфоцитов	—	4 (3,8)	6 (11,1)	5 (20)
ингибитор Янус-киназ	—	1 (1)	3 (5,6)	1 (4)
ГИБП/тсБПВП, назначенные при настоящей госпитализации, n (%):				
ингибитор ФНОα	44 (39,6)	17 (16,2)	20 (37)	7 (28)
ингибитор ИЛ6	5 (4,5)	5 (4,8)	3 (5,6)	5 (20)*
ингибитор В-клеток	45 (40,5)	78 (74,3)	21 (38,9)	8 (32)
блокатор костимуляции Т-клеток	7 (6,3)	3 (2,9)	3 (5,6)	1 (4)
ингибитор Янус-киназ	8 (7,2)	1 (1)	7 (13)	4 (16)

Примечание. ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин.

Сходные данные получены в проведенном в Китае исследовании, в которое был включен 541 больной РА, нуждавшийся в усилении терапии [23]. Средняя продолжительность заболевания в этой группе была примерно такой же, как и у наших больных перед назначением первого ГИБП: 10,7±9,2 года. Лишь 7% из них уже получали ГИБП. В то же время, по данным чешского регистра больных РА, средняя продолжительность заболевания перед назначением первого ГИБП составляла около 6 лет [24]. В США при средней продолжительности заболевания 7–8 лет 43–45% больных РА, которые нуждались в усилении терапии, ранее уже получали ГИБП [25]. Эти различия могут во многом объясняться особенностями организации национального здравоохранения, доступностью медицинской помощи, наличием необходимых лекарств и соответствующей финансовой поддержки. Можно предположить, что даже в таких благополучных странах, как Чехия и США, тактика ведения больных была недостаточно активной. Так, по данным исследования РАМАРКА, в котором впервые в России был последовательно реализован принцип T2T, 62,3% больных РА, получавших МТ, уже в течение первого года были назначены ГИБП, и 13,8% больных в этот период уже потре-

бовалось переключение на второй, а 4,6% – даже на третий ГИБП [26]. По-видимому, в рутинной практике врачи как в России, так и за рубежом нередко придерживаются довольно консервативной тактики, что может приводить к значительной потере времени и не только препятствовать реализации возможностей имеющихся препаратов, но и способствовать формированию рефрактерного РА.

При этом для подавления воспалительной активности российские ревматологи используют в первую очередь ГК. Назначение этих препаратов на ранних этапах лечения позволяет быстро устранять явления артрита. Однако продолжительная гормональная терапия связана с высоким риском развития неблагоприятных реакций, а постоянная зависимость пациента от такого лечения считается одним из признаков D2T. При назначении первого ГИБП 64% наших пациентов получали ГК, причем у части из них доза ГК превышала уровень, который считается относительно безопасным. У больных, соответствовавших критериям D2T, потребность в гормональной терапии была выше, и они использовали более высокие дозы ГК.

Интересно, что в Китае при сопоставимой длительности РА ГК получали лишь около 30% больных [23]. В США

Таблица 7. Причины отмены БПВП и ГИБП/тсБПВП у больных РА, n (%)
Table 7. Reasons for discontinuation of DMARDs and bDMARDs/targeted sDMARDs in patients with RA

Причина отмены	Группа больных			
	A (n=111)	B (n=105)	C (n=54)	D2T (n=25)
БПВП:				
недостаточный эффект	103 (92,8)	95 (90,5)	51 (94,4)	23 (92)
НР	73 (65,8)	69 (65,7)	27 (50)	16 (64)
инфекционные заболевания	6 (5,4)	4 (3,8)	0	0
административные причины	2 (1,8)	3 (2,9)	1 (1,9)	1 (4)
планирование беременности	1 (0,9)	4 (3,8)	3 (5,6)	1 (4)
ГИБП/тсБПВП:				
недостаточный эффект	—	11 (10,5)*	32 (59,3)	25 (100)*
НР	—	4 (3,8)*	11 (20,4)	9 (36)
инфекционные заболевания	—	4 (3,8)	3 (5,6)	5 (20)
административные причины	—	97 (92,4)*	27 (50)	11 (44)
планирование беременности	—	1 (1)	2 (3,7)	0

частота применения ГК также была невысока (36–37%) [25]. В то же время чешские ревматологи назначали ГК в 74,6–81,9% случаев [24]. Больные, которым проводится терапия ГК, зачастую не могут ограничиться ее коротким курсом, и она затягивается на длительное время. При этом эффект лечения может быть обусловлен не столько БПВП, сколько ГК, а решение вопроса о назначении ГИБП откладывается, что может стать причиной их недостаточной эффективности.

Не исключено, что длительное лечение ГК стало одним из факторов затруднений при проведении терапии у наших пациентов с D2T. Гормональная терапия применялась у подавляющего большинства больных, а доза ГК в группе D2T была существенно выше, чем у остальных пациентов. При этом треть больных этой группы на момент госпитализации никаких БПВП не получала. В других группах таких больных было значительно меньше (9–16%), что примерно соответствует опыту зарубежных авторов.

Заключение. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении РА, это заболевание остается серьезной проблемой для здравоохранения. Существующие методы терапии далеко не всегда позволяют эффективно сдерживать прогрессирование РА. Современная тактика ведения больных, предполагающая регулярный мониторинг и своевременную коррекцию проводимой терапии, вероятно, могла бы способствовать более полной реализации возможностей имеющихся лекарственных препаратов. Использование такой тактики предусмотрено действующими рекомендациями и предполагает внедрение в клиническую практику всех компонентов стратегии T2T: определение индивидуальной цели лечения для конкретного пациента; оценку его результатов с помощью валидированного инструмента; установление обоснованных сроков мониторинга и, конечно же, участие в этом процессе самого пациента. Вероятно, реализация этих положений в рутинной практике могла бы способствовать сдерживанию развития D2T и уменьшению использования ГК при РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169–82. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2015;70(2):169–82. (In Russ.).]
2. Эрдес ШФ, Галушко ЕА. Медико-социальное значение патологии суставов и позвоночника среди взрослого населения РФ. Боль. 2009;(3):19. [Erdes ShF, Galushko EA. Medical and social significance of joint and spine pathology among the adult population of the Russian Federation. *Bol*. 2009;(3):19. (In Russ.).]
3. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность упадацинитина при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):532–43. [Nasonov EL, Lila AM. Efficacy and safety of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(5):532–43. (In Russ.).]
4. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99–106. [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(1):99–106. (In Russ.).]
5. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
6. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–50. [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(3):238–50. (In Russ.).]
7. Ли́ла АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. Современная ревматология. 2020;14(2):7–13. [Lila AM, Olyunin YuA, Gordeev AV. Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):7–13 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13
8. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):263–71. (In Russ.).]
9. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА 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? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7–11. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
10. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
11. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239–54. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):239–54. (In Russ.).]
12. Messelink MA, Roodenrijs NMT, van Es B, et al. Identification and prediction of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients in structured and unstructured routine care data: results from a hackathon. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jul 8;23(1):184. doi: 10.1186/s13075-021-02560-5.
13. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med*. 2021 May 25;1–10. doi: 10.1080/25785826.2021.1928383
14. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5247–56. doi: 10.1093/rheumatology/keab209
15. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3778–88. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.
16. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, et al. Non-adherence in difficult-to-treat rheumatoid arthritis from the perspectives of patients and rheumatologists:

- a concept mapping study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5105-16. doi: 10.1093/rheumatology/keab130.
17. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jul; 73(7):1108-23. doi: 10.1002/art.41752.
18. Smolen JS, Landewij 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 Jun;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
19. Benham H, Chiu H, Tesiram J, et al. A patient-centered knowledge translation tool for treat-to-target strategy in rheumatoid arthritis: Patient and rheumatologist perspectives. *Int J Rheum Dis*. 2021 Mar;24(3): 355-63. doi: 10.1111/1756-185X.14051.
20. Batko B, Batko K, Krzanowski M, Zuber Z. Physician Adherence to Treat-to-Target and Practice Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2019 Sep 8;8(9):1416. doi: 10.3390/jcm8091416.
21. Лиля АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
22. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА и др. Оценка функционального состояния популяции российских больных ревматоидным артритом по данным исследования RAISER. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):15-22. [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Assessment of the functional state of the population of Russian patients with rheumatoid arthritis according to the RAISER study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010; 48(3):15-22. (In Russ.)].
23. Cai YM, Li R, Ye H, et al. Effect of sustained intensive therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a 5-year real-world consecutive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jun 20;133(12):1397-403. doi: 10.1097/CM9.0000000000000811.
24. Nekvindova L, Vencovsky J, Pavelka K, et al. Switching first-line targeted therapy after not reaching low disease activity within 6 months is superior to conservative approach: a propensity score-matched analysis from the ATTRA registry. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 6;23(1):11. doi: 10.1186/s13075-020-02393-8.
25. Harrold LR, Reed GW, John A, et al. Cluster-Randomized Trial of a Behavioral Intervention to Incorporate a Treat-to-Target Approach to Care of US Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):379-87. doi: 10.1002/acr.23294.
26. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):607-14. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.12.2021/9.02.2022/13.02.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051503137-7

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>