

# Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ)

В.В. Рыбакова<sup>1</sup>, А.С. Авдеева<sup>1</sup>, Д.А. Дибров<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Рыбакова Валерия Владимировна, Rybakova.doc@yandex.ru

**Contacts:** Valeriia Rybakova, Rybakova.doc@yandex.ru

**Поступила** 20.04.2021  
**Принята** 25.05.2021

**Цель** — проанализировать отдаленные результаты интенсивной терапии у пациентов с ревматоидным артритом в дебюте заболевания в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ).

**Материал и методы.** В анализ были включены 93 пациента с ревматоидным артритом (РА). Всем больным назначалась терапия метотрексатом (МТ) подкожно (п/к) в начальной дозе 10–15 мг/нед. с ее эскалацией до 20–30 мг/нед. (в зависимости от переносимости). При сохранении высокой клинико-лабораторной активности осуществлялся перевод пациента на комбинацию п/к МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  — адалимумабом (АДА), или цертолизумаба пэголом (ЦЗП), или абатацептом (АБЦ).

**Результаты.** На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение активности заболеваний и уровня острофазовых показателей; через 12 месяцев лечения значения индексов были следующими: DAS28-СОЭ — 2,76 [2; 3,7], SDAI — 5,34 [1,8; 9,7], CDAI — 5 [1,5; 9,5], — и соответствовали низкой активности заболевания; ремиссия была достигнута у 48,6% больных, низкая активность — у 17,5%, умеренная активность сохранялась у 31%, высокая активность — у 2,7% больных. Через 6 лет значения индексов активности составили: DAS28 — 4 [3,4; 4,59], SDAI — 15,06 [9,32; 21], CDAI — 15 [9; 21]; ремиссия заболевания была выявлена у 7,7%, низкая активность — у 21,1%, умеренная активность — у 60%, высокая активность — у 11,1% пациентов.

**Заключение.** Применение интенсивной терапии в дебюте РА имеет хорошие отдаленные результаты, позволяя добиться ремиссии/низкой активности заболевания примерно у 30% пациентов, оптимизировать лечение путем отмены ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности заболевания, а у части больных — достичь и безлекарственной ремиссии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, регистр ОРЕЛ, реальная клиническая практика  
**Для цитирования:** Рыбакова ВВ, Авдеева АС, Дибров ДА, Насонов ЕЛ. Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):269–274.

## THE IMPACT OF T2T THERAPY ON THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH THE EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS (DATA FROM OREL REGISTRY)

Valeriia V. Rybakova<sup>1</sup>, Anastasia S. Avdeeva<sup>1</sup>, Danil A. Dibrov<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

**Aim** — to analyze long-term results of intensive treatment initiated at rheumatoid arthritis (RA) onset in real clinical practice.

**Material and methods.** 93 RA patients were included. Subcutaneous MTX was initiated at 10–15 mg per week with further dose escalation up to 20–30 mg per week. If MTX monotherapy did not allow to achieve treatment target of remission or low disease activity, biologics were added.

**Results.** Against the background of observation, there was a significant decrease in the activity of diseases and the level of acute phase indicators, after 12 months of treatment, the values of the DAS28-ESR indices were 2.76 [2; 3.7], SDAI — 5.34 [1.8; 9.7], CDAI — 5 [1.5; 9.5], corresponded to low disease activity; remission was achieved in 48.6%, low activity — in 17.5%, moderate activity remained in 31%, high activity — in 2.7% of patients. After 6 years the median age of patients was 58 [49; 66] years, the disease duration — 84 [79; 89] months, the low disease activity was documented in 21.3%, and remission — in 7.8% of patients.

After 6 years, the value of the activity indices was: DAS28 — 4 [3.4; 4.59], SDAI — 15.06 [9.32; 21], CDAI — 15 [9; 21]; remission — in 7.7%, low disease activity — in 21.1%, moderate activity — in 60%, high activity — in 11.1% of patients.

**Conclusion.** Intensive therapy initiated at RA onset demonstrates high effectiveness, allowing to achieve remission/low disease activity in about 30% of patients. Adherence to this strategy allowed to discontinue biologics in and synthetic DMARDs after achieving treatment target.

**Key words:** rheumatoid arthritis, OREL registry, real clinical practice

**For citation:** Rybakova VV, Avdeeva AS, Dibrov DA, Nasonov EL. The impact of T2T therapy on the treatment of the patients with the early rheumatoid arthritis (data from OREL registry). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):269–274 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-269-274

Ревматоидный артрит (РА) — это наиболее частое иммуновоспалительное заболевание, распространенность которого в популяции составляет около 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца [1]. В последнее время стало очевидно, что, несмотря на огромное количество данных, полученных в результате проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), которые по-прежнему являются «золотым стандартом» для оценки эффективности и безопасности терапии, остается ряд принципиально важных вопросов, связанных с оптимальным ведением пациентов, страдающих РА, в реальной клинической практике. В связи с этим крайне актуальной представляется оценка результатов терапии в реальной клинической практике по данным национальных регистров [2].

Создание регистров больных РА и другими воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) относится к числу важнейших подходов к изучению клинических, научных и социальных проблем ревматологии. Хотя эти регистры, которые стали создаваться во многих странах и на международном уровне в течение последних 10–15 лет, решают разные задачи, основная из них — изучение эффективности и безопасности фармакотерапии РА [3–5]. Такая постановка проблемы связана, с одной стороны, с широким внедрением новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а с другой — с кардинальными изменениями стратегии лечения РА: внедрением концепции «Тreat to target» (Т2Т, «лечение до достижения цели»), которая основывается на концепции раннего

назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и строгом контроле за эффективностью и переносимостью терапии [6–9].

Регистр ОРЕЛ построен на основе компьютерных технологий, что подразумевает в качестве основного метода ввода данных прямое их внесение в базу через сеть Интернет (непосредственно врачом или средним медперсоналом, имеющим соответствующие права доступа), хотя также существует возможность работы с бумажными носителями. Регистр функционирует на основе лицензионного персонального обеспечения с соблюдением всех требований Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных» (информированное согласие, деперсонализация данных о пациенте, уникальная система ID-кодов, разграничение прав доступа пользователей, надежность хранения данных в data-центре, возможность восстановления данных). Персональное обеспечение регистра характеризуется гибкой масштабируемостью, мобильностью, простотой и доступностью: внесение данных в базу, которая располагается на защищенном сервере, производится в режиме online с любого цифрового устройства, при этом не требуется дополнительного оборудования и предустановки программного обеспечения. Работа регистра находится под контролем Единого координационного центра, куда входят авторитетные эксперты в области РА.

Целью работы стала оценка отдаленных результатов интенсивной терапии у пациентов с РА в дебюте заболевания в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ).

## Материал и методы

В анализ были включены 93 пациента с ранним ревматоидным артритом (критерии ACR/EULAR (2010)), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2020 гг. (табл. 1). Как видно из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) IgM и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности.

Всем больным назначалась терапия метотрексатом (МТ) подкожно (п/к) в начальной дозе 10–15 мг/нед. с ее эскалацией до 20–30 мг/нед. (в зависимости от переносимости). У части больных эскалация дозы п/к МТ проводилась по активной схеме по сравнению с обычно рекомендуемой: стартовая доза составляла 15 мг/нед. и в дальнейшем повышалась на 5 мг каждые 1–2 нед. Таким образом, максимально переносимая доза обычно достигалась через 4–6 нед. от начала терапии (группа быстрой эскалации дозы). У других пациентов начальная доза п/к МТ составляла 10 мг/нед. и в дальнейшем повышалась на 5 мг каждые 2–4 нед., максимальная доза достигалась за 8–12 нед. (группа обычной эскалации дозы). Распределение по группам с быстрой и обычной эскалацией дозы проводилось случайным образом по мере поступления пациентов, однако учитывались анамнестические указания на патологию печени, почек, гепатотоксичность лекарственных препаратов в прошлом — при их наличии быстрая эскалация дозы не использовалась. Всем пациентам назначали фолиевую кислоту в дозе  $\geq 5$  мг/нед.

**Таблица 1.** Клинико-иммунологическая характеристика больных до включения в исследование (n=93)

Показатель	Значения
Мужчины/женщины, n (соотношение)	16/77 (1:4,8)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	58 [49; 66]
РФ-позитивные, n (%)	76 (81,7)
АЦЦП-позитивные, n (%)	68 (73,1)
Рентгенологическая стадия, n (%)	
I	13 (13,9)
II	70 (75,2)
III	8 (8,6)
IV	2 (2,1)
Функциональный класс, n (%):	
I	23 (24,7)
II	56 (60,2)
III	14 (15,05)
IV	0
СОЭ по Вестергрену (мм/ч), Me [25-й; 75-й процентиля]	35 [19,5; 45,5]
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	26,9 [6,4; 43,9]
DAS28-СОЭ, Me [25-й; 75-й процентиля]	5,4 [4,79; 6,27]
ЧБС, Me [25-й; 75-й процентиля]	9 [5; 15]
ЧПС, Me [25-й; 75-й процентиля]	6 [4; 12]
SDAI, Me [25-й; 75-й процентиля]	28,4 [19,2; 38,46]
CDAI, Me [25-й; 75-й процентиля]	26,5 [17; 36,1]
HAQ, Me [25-й; 75-й процентиля]	1,377 [0,87; 2,12]

**Примечание:** СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; DAS28-СОЭ — индекс активности DAS28 с включением СОЭ; SDAI (Simplified Disease Activity Index) — упрощенный индекс активности болезни; CDAI (Clinical Disease Activity Index) — клинический индекс активности болезни; HAQ (Health Assessment Questionnaire) — опросник оценки здоровья

Таблица 2. Динамика индексов активности на фоне терапии

Параметры	Исходно	12 месяцев	6–7 лет
DAS28-COЭ (баллы)	5,31 [4,79; 6,14]	2,85 [2; 3,90]*	4,008 [3,4; 4,59]*
SDAI (баллы)	28,27 [18,79; 40,73]	5,67 [2; 11,98]*	15,06 [9,32; 21]*
CDAI (баллы)	25 [17; 36]	5 [1,7; 11]*	15 [9; 21]*
COЭ (мм/ч)	32 [19; 50]	16 [8; 30]*	16 [10; 25]*
СРБ (мг/л)	26,55 [6,4; 45,30]	3,85 [1,5; 11,3]*	2,2 [0,9; 4,9]*

Примечание: \* – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при  $p < 0,05$

(через 24 ч после приема МТ). Терапию корректировали каждые 3 мес. (или ранее – в случае неконтролируемой активности РА). В рамках протокола глюкокортикоиды (ГК) применялись преимущественно внутрисуставно; допускалось продолжение приема ГК, если больные получали перорально низкие дозы ГК до включения в исследование. Всего 24 (17%) больных принимали ГК внутрь, доза – 6 [4; 8] мг/сут. При достижении ремиссии или низкой активности заболевания в сочетании с «хорошим» эффектом (снижение индекса активности болезни (Simplified Disease Activity Index, SDAI) на 15–17 баллов и более от первоначального значения) больные продолжали получать монотерапию п/к МТ. При отсутствии достижения этих результатов путем проведения врачебного консилиума на основании совместного решения врачей и пациента осуществлялся перевод пациента на комбинацию п/к МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  адалимумабом (АДА), или цертолизумаба пэголом (ЦЗП), или абатацептом (АБЦ). В соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями больных обследовали каждые 3 мес., включая определение числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, подсчет индекса активности DAS28 с включением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (DAS28-COЭ), индекса SDAI, клинического индекса активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI). В течение 12 мес. все больные получали терапию согласно стратегии T2T. Далее пациенты наблюдались в рамках реальной клинической практики.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма  $\leq 30$  мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность – 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял  $\leq 5,0$  мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята

концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл). Исследуемые сыворотки хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллеса. Результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й процентиля]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

До начала терапии значения индексов активности были следующими: DAS28-COЭ – 5,31 [4,79; 6,14], SDAI – 28,27 [18,79; 40,73], CDAI – 25 [17; 36] (индекс ремиссии (ИР) DAS28-COЭ  $< 2,6$ , ИР SDAI  $\leq 3,3$ , ИР CDAI  $\leq 2,8$ ), – и соответствовали высокой воспалительной активности заболевания. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение активности заболеваний и уровня острофазовых показателей: через 12 мес. лечения значения индексов были следующими: DAS28-COЭ – 2,76 [2; 3,7], SDAI – 5,34 [1,8; 9,7], CDAI – 5 [1,5; 9,5], – и соответствовали низкой активности заболевания (табл. 2). Ремиссия была достигнута у 48,6%, низкая активность – у 17,5% пациентов, умеренная активность сохранялась у 31%, высокая активность – у 2,7% больных (рис. 1).

Далее пациенты наблюдались в рамках реальной клинической практики и были обследованы через 6 лет.

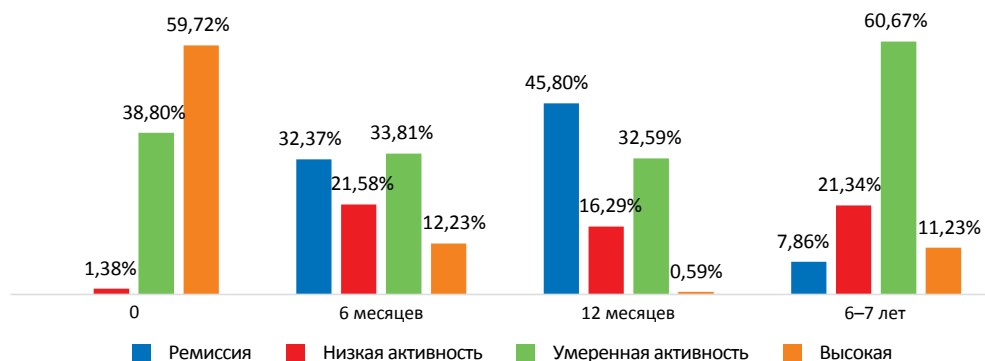


Рис. 1. Динамика активности заболевания по DAS

Значение индексов активности составило: DAS28-СОЭ – 4 [3,4; 4,59], SDAI – 15,06 [9,32; 21], CDAI – 15 [9; 21] (ИР DAS28-СОЭ < 2,6, ИР SDAI < 3,3, ИР CDAI < 2,8). Ремиссия заболевания была выявлена у 7,7%, низкая активность – у 21,1%, умеренная активность – у 60%, высокая активность – у 11,1% пациентов (рис. 1). Продолжали монотерапию БПВП 37%, комбинированную терапию 1 ГИБП+БПВП – 37%, 2 ГИБП+БПВП – 14%, 3 ГИБП+БПВП и более – 8% пациентов; не проводилась терапия 7% больных. Отмена ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности была возможна у 15 человек, отмена БПВП при достижении ремиссии – у 5 пациентов

### Обсуждение

Анализ данных реальной клинической практики показал, что применение активной терапии в соответствии с концепцией Т2Т в дебюте заболевания приводит к снижению активности заболевания, уровня острофазовых показателей и имеет хорошие отдаленные результаты, позволяя достичь ремиссии/низкой активности заболевания примерно у 30% пациентов. Сходные с нашими данные были получены в ряде крупных клинических исследований. В исследовании BeSt (многоцентровое рандомизированное одинарное слепое исследование), включающем пациентов с ранним РА ( $n=508$ ), было продемонстрировано преимущество интенсивной терапии в дебюте РА. В протокол вошли пациенты с высокой активностью заболевания, разделенные на 4 группы в зависимости от проводимой терапии: монотерапия МТ; комбинированная базисная терапия (МТ, сульфазалин (СУЛЬФ), глюкокортикостероиды (ГКС)); МТ+1 ГИБП (инфликсимаб (ИНФ)); МТ+2 ГИБП. Каждые три месяца больные осматривались экспертом, при сохранении DAS28 > 2,4 лечение было усилено. Исходный уровень DAS28 составил  $6,1 \pm 1,0$ ; через 12 мес. терапии ремиссия заболевания была достигнута у 55% больных. Интерес вызывает то, что в протокол исследования BeSt была включена стратегия отмены всех лекарственных препаратов. За 7-летний период наблюдения 115/508 (23%) пациентов на какой-то промежуток времени находились в состоянии лекарственной ремиссии, что согласуется с нашими данными. Первоначальная комбинированная терапия приводила к быстрому снижению активности заболевания и замедлению темпов рентгенологического прогрессирования [10–12].

В исследовании CAMERA II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) оценивалась эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА. В протокол были включены 299 пациентов,

разделенных на 2 группы. В первой группе ( $n=151$ ) пациенты получали МТ с постепенной эскалацией дозы до 25–30 мг/нед.; во второй ( $n=148$ ) – комбинированную терапию МТ + ингибитор ФНО- $\alpha$  (АДА). Длительность исследования составила 2 года. Исходный уровень DAS28 составлял  $5,8 \pm 1,3$ ; через 12 мес. терапии ремиссии достигли 35% больных. Хорошие результаты лечения достигались у пациентов с ранней стадией РА. Ответ на лечение через 6 мес. терапии в первом испытании CAMERA значительно улучшил прогноз у пациентов через 5 лет [13–15]. Сходные данные были получены в исследовании TICORA (Tight Control for RA) – открытом рандомизированном контролируемом исследовании, включающем 110 пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет (медиана – 19–20 мес.). Исходный уровень DAS28 составил 4,9. Использование выбранной стратегии терапии сопровождалось статистически значимым снижением активности заболевания и приводило к снижению скорости рентгенологического прогрессирования примерно на 50%: 65% пациентов интенсивной группы находились в ремиссии (DAS28 < 1,6) через 18 мес. по сравнению с 16% больных группы реальной практики [16, 17].

Комбинированная терапия БПВП+ГК оказалась эффективнее монотерапии в отношении подавления активности заболевания и темпов рентгенологического прогрессирования, что было продемонстрировано в исследовании COBRA (COmbinatietherapie Bij Reumatoïde Artritis). Пациенты, включенные в протокол, получали СУЛЬФ, МТ и первоначально высокие дозы преднизолона (60 мг/сут.). На фоне терапии отмечалось снижение активности заболевания и замедление темпов рентгенологического прогрессирования, сохраняющееся при длительном наблюдении. Несмотря на подтвержденную клиническую эффективность, безопасность и экономичность, ревматологи нечасто назначают COBRA-терапию пациентам по следующим причинам: риск развития побочных эффектов высоких доз ГК; сложность схемы лечения. Таким образом, была разработана стратегия, сочетающая более низкую дозу преднизолона и более высокую дозу МТ и исключающая прием сульфазалина, под названием «COBRA-light». В исследовании COBRA ( $n=81$ ) исходный уровень DAS44-CPБ составил  $3,98 (\pm 0,73)$ , через 26 нед.  $\Delta$ DAS44-CPБ –  $2,15 (\pm 1,09)$ . В исследовании COBRA-light ( $n=81$ ) исходный уровень DAS44-CPБ составил  $3,83 (\pm 0,85)$ , через 26 нед.  $\Delta$ DAS44-CPБ –  $2,10 (\pm 1,09)$ . Обе стратегии эффективно снижают активность заболевания у пациентов с ранним РА [18–20].

Результаты исследования OPTIMA (Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab) – двойного слепого плацебо-контролируемого исследова-

**Таблица 3.** Сопоставление собственных результатов с данными, представленными в литературе

Название исследования	Дизайн	<i>n</i>	Терапия	Исходный уровень DAS28	Результаты
BeSt [10–12]	Открытое (Т2Т, длительность наблюдения – 7 лет)	508	Монотерапия МТ; комбинированная (МТ, СУЛЬФ, ГК), МТ+1 ГИБП (ИНФ), МТ+2 ГИБП	$6,1 \pm 1,0$	Ремиссия – 23% через 7 лет
CAMERA II [13–15]	2 года	299	Монотерапия МТ; МТ+АДА	$5,8 \pm 1,3$	Ремиссия – 35%
TICORA [16, 17]	Открытое РКИ, 5 лет	110	Комбинированная МТ+ГИБП	4,9	DAS28 < 1,6 – у 65%
COBRA [18–20]	26 нед.	151	МТ, СУЛЬФ, ГК	$5,67 (\pm 1,13)$	$\Delta$ DAS44-CPБ – $2,15 (\pm 1,09)$
COBRA-light [18–20]	26 нед.	148	МТ+ГК	$5,45 (\pm 1,29)$	$\Delta$ DAS44-CPБ – $2,10 (\pm 1,09)$
OPTIMA [21, 22]	26 нед.	515	МТ+АДА	6,0 (1,0)	Низкая активность – 44%
Собственные данные (регистр ОРЕЛ)	6–7 лет	93	МТ; МТ+1 ГИБП, МТ+2 ГИБП; 3 ГИБП	5,31 [4,79; 6,14]	Ремиссия/низкая активность – 30% через 6 лет



ния — также подтверждают большую эффективность интенсивной терапии раннего РА по сравнению с реальной клинической практикой. В анализ были включены 1032 пациента с активным РА, разделенные на две группы — комбинированная терапия и монотерапия МТ. Авторами было показано, что комбинированная терапия превосходит монотерапию по количеству достигнутой низкой активности болезни и статистически значимому снижению DAS28 через 6 мес. (44% против 24% соответственно) [21, 22]. Сопоставление собственных данных с литературными представлено в таблице 3.

### Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение интенсивной терапии в дебюте РА имеет хорошие отдаленные результаты, позволяя добиться ремиссии/низкой активности заболевания примерно у 30% пациентов, оптимизировать лечение путем

отмены ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности заболевания, а у части больных — достичь безлекарственной ремиссии.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью

### Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме АААА-А20-120040190015-5.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(2):169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169-182 (In Russ.)]. doi: 15690/vramn.v70i2.1310
2. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):503-510. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81
3. Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 4):iv42-3. doi: 10.1136/ard.2005.042499
4. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1786-1794. doi: 10.1002/art.21830
5. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ, Лучихина ЕЛ, Лукина ГВ, Николенько МВ, и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):472-484. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, Luchikhina EL, Lukina GV, Nikolenko MV, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
6. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
7. Smolen JS. Treat-to-target: rationale and strategies. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S2-S6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
8. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:456. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2017:456 (In Russ.)].
9. Jurgens MS, Welsing PMJ, Jacobs JW. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S56-S63.
10. Broek M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: The success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S35-8.
11. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BAC, FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: The BeSt study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6 Suppl 43):S77-S82.
12. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, Kooij SM, Han KH, Rondoy HK, Pit JSM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1039-1046. doi: 10.1136/ard.2010.141234
13. Jacobs JW, Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group. The Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis programme tool used in the CAMERA-I and CAMERA-II studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S69-S72.
14. Jacobs JW. The CAMERA (Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S39-S43.
15. Jacobs JW, Bijlsma JW, van Laar JM. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis? The effects on bone in the Utrecht study and the CAMERA-II study. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):66-71. doi: 10.1159/000362729
16. Porter D. Intensive management of early rheumatoid arthritis: The TICORA and TEAR studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S32-S4.
17. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-269. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16676-2
18. den Uyl D, ter Wee ME, Boers M, Kerstens P, Voskuyl A, Nurmohamed M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: Clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1071-1078. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818
19. Rasch LA, van Tuyl LHD, Lems WF, Boers M. Initial high-dose prednisolone combination therapy using COBRA and COBRA-light in early rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):51-56. doi: 10.1159/000362728

20. Wee MM, Uyl D, Boers M, Kerstens P, Nurmohamed M, Schaardenburg D, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1233-1240. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205143
21. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247
22. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383(9914):321-332. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1

**Рыбакова В.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

**Авдеева А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

**Дибров Д.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>