Труднолечимый ревматоидный артрит: анализ результатов когортного исследования

И.В. Пожаров[1,2], Е.В. Жиляев[2,3,4], М.М. Ильясова[1], Е.С. Акимова[5], А.А. Клименко[2,5]

[1]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
[3]АО «Европейский медицинский центр» 129090, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 35
[4]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
[5]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» 117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8

Цель исследования – выявить предикторы резистентности ревматоидного артрита (РА) к лечению и изучить ее связь с предшествовавшей лекарственной терапией.
Материал и методы. Проведено когортное исследование, основанное на ретроспективном анализе данных медицинской документации 8985 госпитализаций круглосуточного стационара (с 04.2018 по 03.2024) и 25071 госпитализации в дневной стационар (с 01.2014 по 03.2024). Выделено 1090 пациентов с достоверным диагнозом РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1987 г. или ACR/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. В итоговое исследование включено 564 пациента. Пациенты разделены на две подгруппы: труднолечимые (ТрЛ; *n*=133 (12,2%)) – с неэффективностью/непереносимостью не менее 2 различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)/ингибиторов Янускиназ (иЯК); нетруднолечимые (неТрЛ; *n*=431 (39,5%)) – получавшие ⩾1 ГИБП/иЯК и достигшие низкой активности заболевания (НАЗ) по DAS28-СРБ/СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка/скорости оседания эритроцитов). Анализировались индивидуальные показатели пациентов, особенности течения заболевания и проводимая лекарственная терапия.
Результаты и обсуждение. Выявлен ряд потенциальных предикторов резистентности РА к лечению: ТрЛ пациенты в сравнении с неТрЛ были статистически значимо чаще позитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – в 82,3% и 69,8% случаев соответственно. Заболевание у ТрЛ пациентов в сравнении с неТрЛ развивалось в более молодом возрасте: в среднем в 37 и 46 лет соответственно. У них статистически значимо чаще развивалась эрозивная форма РА (в 88,0% и 70,7% случаев соответственно), выявлялись ревматоидные узелки (в 27,1% и 14,4% случаев соответственно) и отменялись препараты из-за нежелательных явлений (в 49,2% и 35,9% случаев соответственно). Также в группе ТрЛ в сравнении с неТрЛ отмечалось статистически значимо более позднее начало терапии метотрексатом (МТ; в среднем через 104 и 65 мес. после установления диагноза соответственно), ГИБП (через 80,0 и 38,0 мес. соответственно), чаще в качестве первого ГИБП назначались этанерцепт (в 17,4% и 8,3% случаев соответственно), инфликсимаб (в 17,4% и 1,9% случаев соответственно) и абатацепт (в 16,7% и 7,0% случаев соответственно). В качестве первого и второго ГИБП в группе ТрЛ чаще применялись ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α (в 52,8% и 24,4% случаев соответственно), никогда не использовался барицитиниб, существенно реже назначались ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 (в 19,6% и 40,6% случаев соответственно), ритуксимаб (в 6,8% и 19,6% случаев соответственно), чаще происходили переключения на другой класс ГИБП (в 72,4% и 58,6% случаев соответственно).
Заключение. Проведенный анализ позволил выделить ряд значимых предикторов резистентности к лечению РА: молодой возраст дебюта; позитивность по АЦЦП; эрозивный характер артрита; ревматоидные узелки; отмена препаратов из-за нежелательных явлений. Указанные факторы могут быть использованы для формирования групп риска. Разработанная с использованием указанных предикторов прогностическая модель может быть полезна для выявления группы риска резистентности к лечению.
Ряд факторов, связанных с лечебной тактикой, может оказывать влияние на формирование состояния резистентности к лечению РА: позднее начало лечения МТ; позднее назначение ГИБП; недостаточное использование ритуксимаба, абатацепта, ингибиторов ИЛ-6, иЯК на первых линиях терапии ГИБП/иЯК.
Ключевые слова: труднолечимый ревматоидный артрит, ремиссия, низкая активность, рефрактерность, патогенез
Для цитирования: Пожаров ИВ, Жиляев ЕВ, Ильясова ММ, Акимова ЕС, Клименко АА. Труднолечимый ревматоидный артрит: анализ результатов когортного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):393–400.

DIFFICULT-TO-TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS: ANALYSIS OF COHORT STUDY RESULTS

Ivan V. Pozharov[1,2], Evgeny V. Zhilyaev[2,3,4], Maryam M. Ilyasova[1], Elizaveta S. Akimova[5], Alesya A. Klimenko[2,5]

[1]Moscow Regional Research and Clinical Institute 129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 61/2, korpus 1
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

The aim of the research – to identify predictors of «difficult-to-treat» (DtT) rheumatoid arthritis (RA) and investigate its association with prior drug therapy.
Materials and methods. A cohort study based on a retrospective analysis of medical documentation data from 8985 hospitalizations at the round-the-clock inpatient facility (from 04.2018 to 03.2024) and 25071 hospitalizations at the day hospital (from 01.2014 to 03.2024) was conducted. The study included 1090 patients with a confirmed diagnosis of RA. The final study included 564 patients. Patients were divided into 2 subgroups: DtT RA (*n*=133 (12.2%)) – with the ineffectiveness/intolerance of at least 2 different disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)/biologic DMARDS (bDMARDs) (according to the European Alliance of Associations for Rheumatology criteria, 2021); non-refractory RA (non-DtT; *n*=431 (39.5%)) – treated with ⩾1 DMARD/bDMARD and achieving low disease activity (LDA) in RA (DAS28-CRP/ESR (Disease Activity Score 28 with detection of C-reactive protein/erythrocyte sedimentation rate) >2.6–3.2). An assessment and comparative analysis of clinical-laboratory and instrumental data in the RF (rheumatoid factor) and non-RF groups were conducted. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$.

[3]JSC "European Medical Center" 129090, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 35
[4]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1
[5]City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 8

Контакты: Пожаров Иван Владимирович, **pojarov@yandex.ru**
Contacts: Ivan Pozharov, **pojarov@yandex.ru**

Поступила 08.07.2024
Принята 17.06.2025

Results and discussion. DtT compared to non-DtT were significantly younger (median (Me) age – 54 and 58 years, respectively), had a longer disease duration (Me – 186 and 116 months, respectively), shorter lifespan (Me – 662 and 823 months, respectively), more often seropositive for DtT (82.0% and 74.5%, respectively) and anti-citrullinated protein antibodies (82.3% and 69.8%, respectively). The onset of RA in DtT compared to non-DtT also occurred at a younger age (37 and 46 years, respectively). DtT patients compared to non-DtT statistically significantly more frequently developed erosive RA form (88.0% and 70.7%, respectively), reached the fourth radiographic (erosive) stage (38.3% and 20.9%, respectively), had rheumatoid nodules (27.1% and 14.4%, respectively), a history of the withdrawal of medications due to adverse events (49.2% and 35.9%, respectively), less frequently achieved remission (Rem) and LDA in RA (Rem: 19.6% and 60.3%, respectively; LDA: 36.5% and 95.8%, respectively). Additionally, in the DtT group compared to the non-DtT group, a significantly later initiation of methotrexate (MT) after diagnosis (104 and 65 months, respectively), biologic therapy (80.0 and 38.0 months, respectively) was noted. Etanercept (17.4% and 8.3%, respectively), infliximab (17.4% and 1.9%, respectively), and abatacept (16.7% and 7.0%, respectively) were more frequently used as first-line treatments in the DtT group. Tumor necrosis factor α inhibitors predominated on the first two lines (52.8% versus 24.4%, respectively), baricitinib was never used, and IL-6 inhibitors were significantly less frequently used (19.6% versus 40.6% in the non-DtT group), rituximab (6.8% versus 19.6%), with more frequent switches to another drug class (72.4% and 58.6%).
Conclusion. The conducted analysis identified several significant predictors of treatment resistance in RA: young age at disease onset, positivity for ACPA, erosive nature of arthritis, presence of rheumatoid nodules, and history of the withdrawal of medications due to adverse events. These factors can be utilized for the establishment of risk groups. The prognostic model developed based on the identified predictors may be useful for determining a risk group for treatment resistance.
Additionally, several factors related to therapeutic strategies may influence the development of treatment resistance in RA: delayed initiation of DMARD therapy, late commencement of biological therapy, and insufficient use of rituximab, abatacept, interleukin 6 inhibitors, and Janus kinase (JAK) inhibitors in the early lines of therapy for bDMARD /JAK inhibitors.
Key words: difficult-to-treat rheumatoid arthritis, remission, low activity, refractoriness, pathogenesis
For citation: Pozharov IV, Zhilyaev EV, Ilyasova MM, Akimova ES, Klimenko AA. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Analysis of cohort study results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(4):393–400 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-393-400

Введение

Внедрение в клиническую практику концепции «Treat-to-target» («лечение до достижения цели»), а также постоянное увеличение числа генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иЯК) существенно улучшили результаты лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА). Однако наряду с увеличением числа назначений ГИБП/иЯК происходит ежегодное увеличение числа пациентов, рефрактерных к данной терапии. В 2018 г. термин «труднолечимый ревматоидный артрит» (difficult-to-treat rheumatoid arthritis) закрепился в официальной терминологии и получил четкое определение и критерии [1]. Это позволило унифицировать подходы к изучению данной проблемы и дало импульс для проведения обширных наблюдательных исследований [2]. Тем не менее, в настоящий момент не выработано подходов для прогнозирования и преодоления труднолечимости пациентов с РА.

Цель исследования – выявить предикторы резистентности к лечению ревматоидного артрита и изучить ее связь с предшествовавшей лекарственной терапией.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации 8985 госпитализаций круглосуточного стационара ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) (с 04.2018 по 03.2024) и 25071 госпитализации в консультативно-диагностический центр МОНИКИ (с 01.2014 по 03.2024). Выделено 1145 пациентов с достоверным диагнозом РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1987 г. или ACR/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Исключены пациенты:

- с длительностью наблюдения менее 6 месяцев;
- не получавшие базисную терапию;
- не получавшие ГИБП или таргетные синтетические (тс) базисные противовоспалительные препараты (БПВП);
- пациенты с последующей сменой диагноза;
- пациенты, в отношении которых нельзя решить, будут ли они в дальнейшем труднолечимыми или нет, а именно леченные ГИБП/иЯК, но не достигавшие низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии РА.

В исследуемой когорте выделены три подгруппы:

- труднолечимые (ТрЛ) – с неэффективностью/непереносимостью не менее 2 различных групп ГИБП/иЯК;
- нетруднолечимые (неТрЛ) – получавшие ⩾1 ГИБП/иЯК и НАЗ или ремиссии РА (DAS28 (Disease Activity Score 28)⩽3,2);

Статистический анализ

Проанализированы клинико-лабораторные характеристики, временные параметры назначения базисной терапии, а также некоторые отдаленные результаты лечения пациентов с РА.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых >50). 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ) для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа; апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью χ^2-критерия и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью χ^2-критерия Пирсона с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Этические аспекты проводимой работы одобрены комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского от 30.03.2023. Исследование соответствует требованиям Федерального закона о хранении и обработке персональных данных и требованиям сохранения врачебной тайны.

Результаты исследования

В исследование включено 564 пациента (рис. 1). В группе ТрЛ преобладали женщины (81,2%) трудоспособного возраста (медиана возраста – 58,0 [47,0; 66,0] лет) с развернутой клинической стадией позитивного по ревматоидному фактору (РФ; 82,0% (95% ДИ: 73,5–87,5%)) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 82,3% (95% ДИ: 74,4–88,5%), эрозивного (88,0% (95% ДИ: 82,1–93,5%)) РА. Детальная характеристика больных представлена в таблице 1.

Предикторы резистентности к лечению (труднолечимости)

Сравнение группы неТрЛ с группой ТрЛ выявило статистически значимые различия по ряду показателей (табл. 1). У ТрЛ больных возраст дебюта РА был ниже

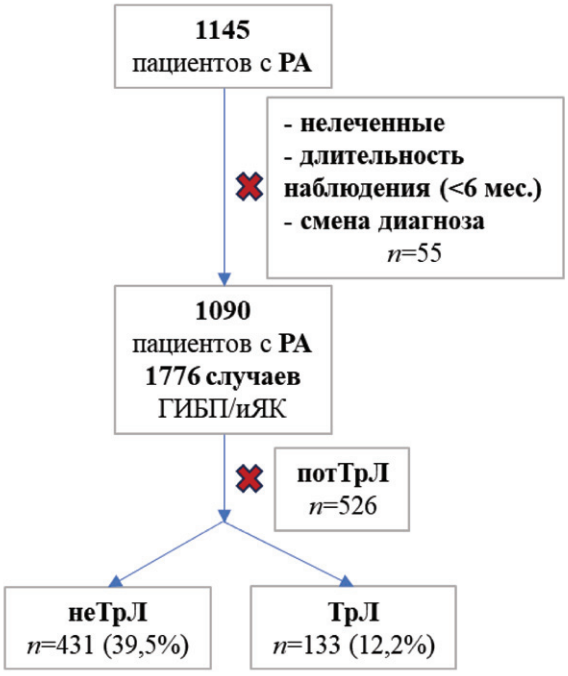

Рис. 1. *Включение и распределение на подгруппы пациентов с ревматоидным артритом (РА): ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иЯК – ингибиторы Янус-киназ; потТрЛ – группа потенциально труднолечимого РА; неТрЛ – группа нетрудолечимого РА; ТрЛ – группа труднолечимого РА*

($p<0,001$), а частота выявления АЦЦП ($p=0,007$), эрозивного артрита ($p<0,001$), ревматоидных узелков ($p<0,001$), лекарственной непереносимости в анамнезе ($p=0,008$) – выше, чем в группе неТрЛ.

Мы считаем, что указанные показатели, исходя из их природы, не могли быть результатом резистентности к лечению; следовательно, они могут рассматриваться как потенциальные предикторы труднолечимости. Методом бинарной логистической регрессии путем прямого пошагового отбора переменных была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ТрЛ в зависимости от позитивности по АЦЦП, наличия эрозий, ревматоидных узелков, отмены препаратов из-за нежелательных явлений, возраста дебюта РА. Число наблюдений составило 502. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$z = -0,88 + 1,28 \times X_{\text{Эрозивный}} + 0,72 \times X_{\text{РУ+}} - 0,034 \times X_{\text{Возраст дебюта болезни}},$$

где P – вероятность труднолечимости; $X_{\text{Эрозивный}}$ – эрозивный артрит (0 – неэрозивный, 1 – эрозивный); $X_{\text{РУ+}}$ – ревматоидные узлы (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{Возраст дебюта болезни}}$ – годы.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). При наличии эрозивного артрита шансы развития труднолечимости увеличивались в 3,6 раза – на 260% ($p<0,001$ для связи показателя с риском резистентности к лечению в модели); при наличии ревматоидных узелков – в 2,1 раза, на 110% ($p=0,006$). При увеличении возраста дебюта заболевания на 1 год вероятность резистентности к лечению снижалась на 2,0% ($p<0,001$) (рис. 2).

Таблица 1. *Характеристика больных (n=564)*

Показатели		Группы пациентов		*p*
		неТрЛ (*n*=431)	**ТрЛ (*n*=133)**	
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]		58,0 [47,0; 66,0]	54,00 [44,0; 63,0]	**0,017***
ИМТ (кг/м^2), Me [25-й; 75-й перцентили]		25,21 [22,5; 28,9]	26,67 [23,2; 29,1]	0,237
СКФ (мл/мин/1,73 м^2), M±σ		82,87±19,7	85,2±22,6	0,636
Длительность болезни (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]		116,0 [52,0; 208,0]	186,0 [104,0; 278,0]	**<0,001***
Возраст начала болезни (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]		46,0 [33,0; 57,0]	37,0 [27,0; 48,0]	**<0,001***
Время до установления диагноза (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]		3,0 [2,0; 24,0]	2,00 [2,00; 12,00]	0,542
Время до назначения БПВП (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]		8,0 [2,0; 48,0]	12,00 [2,00; 60,00]	0,420
Время до назначения ГИБП (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]		24,0 [0,0; 107,0]	58,0 [21,0; 130,0]	**<0,001***
Время до назначения ГИБП/иЯК (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]		38,0 [0,0; 131,50]	80,00 [30,00; 162,00]	**<0,001***
Число БПВП до первого ГИБП, Me [25-й; 75-й перцентили]		2,0 [1,0; 3,0]	2,00 [2,00; 3,00]	0,065
Число групп ГИБП/иЯК, Me [25-й; 75-й перцентили]		1,0 [1,0; 1,0]	3,00 [2,00; 4,00]	**<0,001***
Время до назначения МТ (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]		65,0 [14,0; 142,0]	104,00 [39,00; 204,25]	**<0,001***
Максимальная достигнутая доза МТ (мг/нед.), Me [25-й; 75-й перцентили]		15,0 [15,0; 20,0]	20,00 [15,00; 25,00]	**0,027***
Пол: женщины, *n* (%)		337 (78,2)	108 (81,2)	0,457
Серопозитивные по РФ, *n* (%)		321 (74,5)	109 (82,0)	0,077
АЦЦП+, *n* (%)		264 (69,8)	102 (82,3)	**0,007***
Клиническая стадия, *n* (%)	очень ранняя	10 (2,5)	0 (0,0)	**<0,001***
	ранняя	37 (9,2)	0 (0,0)	
	развернутая	226 (56,1)	68 (53,5)	
	поздняя	130 (32,3)	59 (46,5)	
Рентгенологическая стадия, *n* (%)	I	45 (10,4)	4 (3,0)	**<0,001***
	II	183 (42,5)	40 (30,1)	
	III	106 (24,6)	37 (27,8)	
	IV	90 (20,9)	51 (38,3)	
Активность на момент последнего визита, *n* (%)	низкая	116 (27,1)	20 (15,3)	**0,006***
	ремиссия	132 (30,8)	28 (21,4)	**0,036***
	высокая	50 (11,7)	22 (16,8)	0,126
Эрозивный артрит, *n* (%)		220 (70,7)	117 (88,0)	**<0,001***
Перенесенное эндопротезирование суставов, *n* (%)		36 (8,4)	28 (21,1)	**<0,001***
Системные проявления, *n* (%)		148 (34,3)	57 (42,9)	0,074
Ревматоидные узелки, *n* (%)		62 (14,4)	36 (27,1)	**<0,001***
Отмена препаратов из-за нежелательных явлений в анамнезе, *n* (%)		142 (35,9)	60 (49,2)	**0,008***
Табакокурение, *n* (%)		45 (10,4)	17 (12,8)	0,451
Ожирение, *n* (%)		50 (11,6)	19 (14,3)	0,409
Группа инвалидности, *n* (%)	I	1 (0,6)	1 (1,4)	0,831
	II	63 (38,2)	27 (37,5)	
	III	101 (61,2)	44 (61,1)	

Примечание: *неТрЛ – группа нетрудолечимого ревматоидного артрита; ТрЛ – группа трудолечимого ревматоидного артрита; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иЯК – ингибиторы Янус-киназ; МТ – метотрексат; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду*

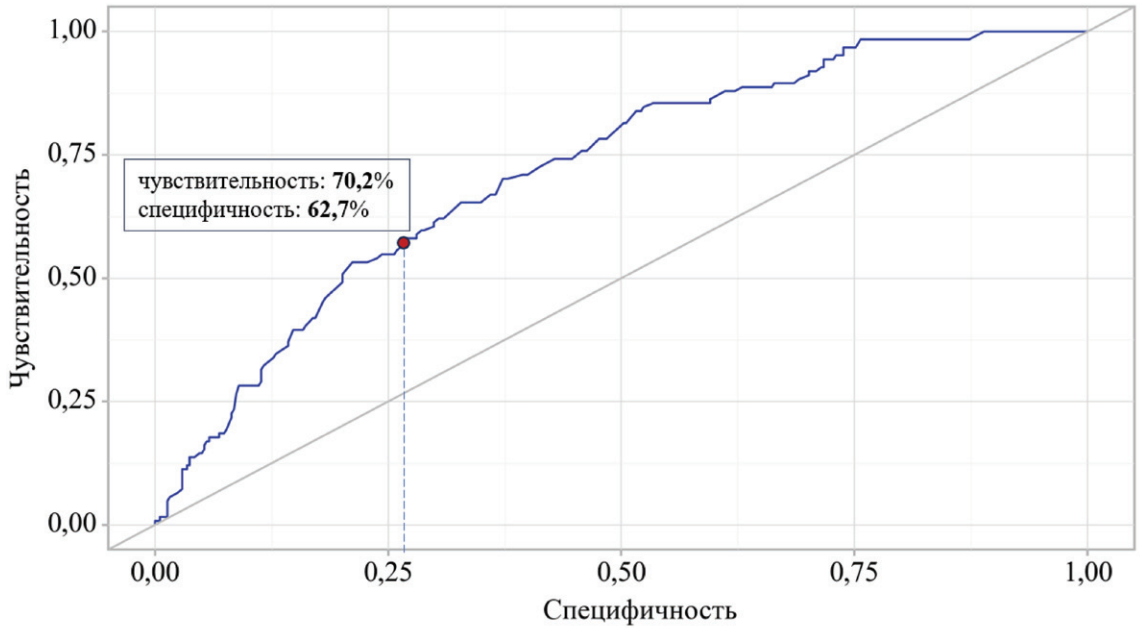

Рис. 2. *ROC-кривая, характеризующая зависимость чувствительности и специфичности от значения логистической функции P*

При оценке зависимости чувствительности и специфичности прогнозирования трудолечимости от значения логистической функции *P* с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рисунке 2. Площадь под ROC-кривой составила 0,719±0,028 с 95% ДИ: 0,664–0,775.

Пороговое значение логистической функции *P* в точке отсечения, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,245, что соответствует значению показателя z –1,125. Трудолечимость прогнозировалась при значении *z* выше данной величины или равным ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,2% и 62,7% соответственно.

Кроме того, выявлен ряд различий, которые потенциально могли быть следствием недостаточной эффективности проводимой терапии. Так, у пациентов группы ТрЛ была выше частота перенесенных операций эндопротезирования суставов (p<0,001), более часто наблюдалась поздняя стадия РА (p<0,001) и IV рентгенологическая стадия заболевания (p<0,001); реже достигались ремиссия и НАЗ в целом (p<0,001).

Влияние проводимого лечения на развитие резистентности к лечению (трудолечимости)

При анализе показателей, отражающих тактику лечения пациентов с РА синтетическими БПВП (сБПВП), отмечено, что в группе ТрЛ чаще, чем в группе неТрЛ, применялись метотрексат (МТ; в 100% и 94,0% случаев соответственно; p=0,004), лефлуномид (Леф; в 82,0% и 49,7% случаев соответственно; p<0,001), сульфасалазин (ССЗ; в 41,4% и 31,3% случаев соответственно; p=0,032), комбинированная терапия сБПВП (в 47,4% и 33,2% случаев соответственно; p=0,003), в том числе комбинации ССЗ и МТ (в 22,6% и 13,5% случаев соответственно; p=0,011), МТ и Леф (в 37,6% и 17,2% случаев соответственно; p<0,001). Максимально достигавшиеся дозы МТ в группе ТрЛ были выше, чем в группе неТрЛ (медианы составили 20,0 [15,0; 25,0] и 15,0 [15,0; 20,0] мг в неделю соответственно; p<0,001) (табл. 2).

Таблица 2. *Сравнительный анализ терапии в группах трудолечимого и нетрудолечимого ревматоидного артрита, n (%)*

Препараты		Группы пациентов		p
		неТрЛ	ТрЛ	
Глюкокортикоиды на момент последнего визита		163 (37,8)	57 (42,9)	0,298
Метотрексат		405 (94,0)	133 (100,0)	**0,004***
Сульфасалазин		135 (31,3)	55 (41,4)	**0,032***
Метотрексат в сочетании с препаратом первой линии ГИБП/иЯК		315 (77,8)	97 (73,5)	0,780
Лефлуномид		214 (49,7)	109 (82,0)	**<0,001***
Гидроксихлорохин		102 (23,7)	24 (18,0)	0,174
Сочетанный прием тсБПВП		143 (33,2)	63 (47,4)	**0,003***
Сочетанный прием ГИБП и тсБПРП		288 (92,6)	133 (100,0)	**0,001***
Группы ГИБП/иЯК на первой линии таргетной терапии	иФНО-α	79 (25,2)	74 (56,1)	**<0,001***
	абатацепт	22 (7,0)	22 (16,7)	
	иИЛ-6	118 (37,7)	17 (12,9)	
	ритуксимаб	68 (21,7)	10 (7,6)	
	иЯК	26 (8,3)	9 (6,8)	
Группы ГИБП/ЯК на первой и второй линиях таргетной терапии	иФНО-α	92 (24,4)	140 (52,8)	**<0,001***
	абатацепт	22 (5,8)	41 (15,5)	
	иИЛ-6	153 (40,6)	52 (19,6)	
	ритуксимаб	74 (19,6)	18 (6,8)	
	иЯК	36 (9,5)	14 (5,3)	

Примечание: *неТрЛ – группа нетрудолечимого ревматоидного артрита; ТрЛ – группа трудолечимого ревматоидного артрита; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иЯК – ингибиторы Янус-киназ; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина 6; различия считались статитсически значимыми при p<0,05*

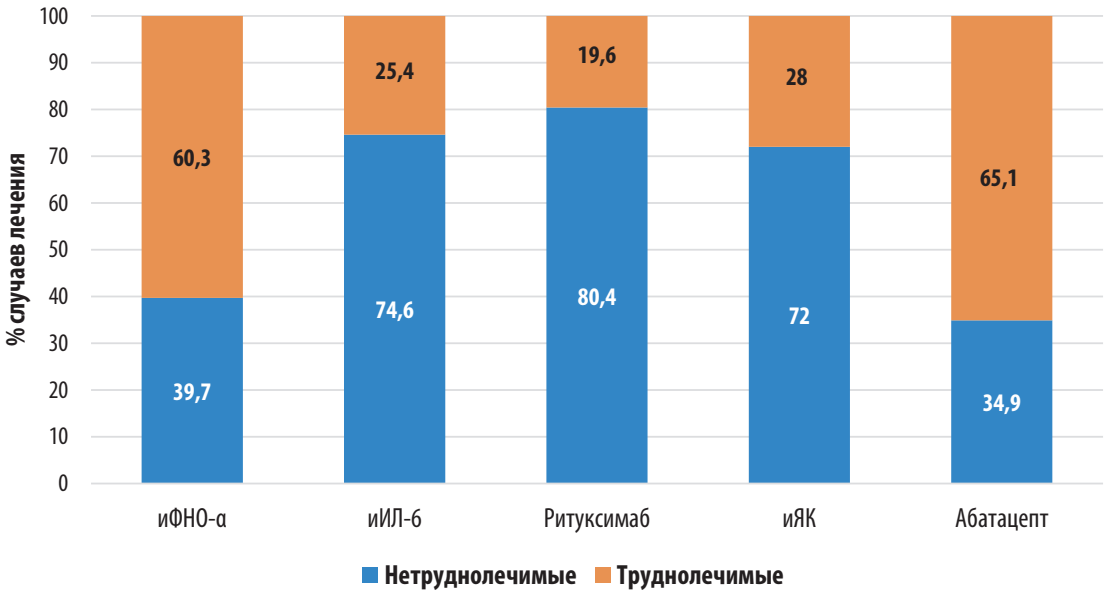

Рис. 3. *Назначение генно-инженерных биологических препаратов/ингибиторов Янус-киназ (иЯК) в 1-й и 2-й линиях лечения: иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина 6*

В группе ТрЛ ГИБП и иЯК назначались позже, чем в группе неТрЛ (медианы времени от момента появления симптомов заболевания до начала применения препаратов составили 80,0 [30,0; 162,0] и 38,0 [0,0; 131,50] мес. соответственно; $p<0,001$); в качестве первого препарата этанерцепт, инфликсимаб и абатацепт использовались чаще (в 17,4% и 8,3%, 17,4% и 1,9%, 16,7% и 7,0% случаев соответственно). При этом в группе неТрЛ по сравнению с группой ТрЛ чаще использовались ритуксимаб (в 21,7% и 7,6% случаев соответственно), тоцилизумаб (в 10,9% и 7,6% случаев соответственно) и сарилумаб (в 10,2% и 3,8% случаев соответственно; $p<0,001$). На первых двух линиях терапии чаще назначались ингибиторы фактора некроза опухоли α (в 52,8% и 24,4% случаев соответственно), никогда не использовался барицитиниб, существенно реже применялись ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 (в 19,6% и 40,6% случаев соответственно), ритуксимаб (в 6,8% и 19,6% случаев соответственно; $p<0,001$) (рис. 3). Смены препаратов реже осуществлялись в пределах одного класса, чаще происходило переключение на другой класс ($p=0,032$).

Обсуждение

В настоящее время, несмотря на проведенные исследования, не определены клинические и лабораторные предикторы неэффективности ГИБП/иЯК [1]. При этом не вызывает сомнения неоднородность группы ТрЛ, что требует более детального подхода к каждому случаю рефрактерности к лечению.

Резистентность к базисной терапии РА может складываться из трех основных компонентов: индивидуальные особенности пациентов (генетические, метаболические, иммунологические, психологические, социальные); особенности течения РА; особенности тактики терапии. В нашем исследовании выявлен ряд показателей, связанных с риском развития резистентности к лечению, которые могут быть отнесены к особенностям РА: позитивность по АЦЦП; наличие ревматоидных узелков; эрозивный характер артрита. Известно, что все эти факторы ассоциируются с более тяжелым течением и высоким риском прогрессирования РА.

Выявленная связь развития труднолечимости с относительно молодым возрастом дебюта РА может быть отнесена как к особенностям заболевания (имелись сообщения об ассоциации раннего дебюта РА с более агрессивным его течением [3]), так и к индивидуальным чертам пациента (лица молодого возраста могут отличаться худшей приверженностью лечению, иметь генетическую предрасположенность к заболеванию [4]). Особый интерес представляет выявленная статистически высокозначимая связь между наличием лекарственной непереносимости в анамнезе и труднолечимостью. Этот показатель, несомненно, следует отнести к индивидуальным особенностям пациента. Определенную интерпретацию данного явления в настоящее время дать затруднительно. Можно предположить, что лекарственная непереносимость в данном случае отражает какие-либо иммунологические и/или психологические особенности больных.

Результаты нашего исследования частично согласуются с данными корейского регистра KOBIO (табл. 3), показавшего преобладание в группе ТрЛ пациентов более молодого возраста с большей длительностью болезни, но при этом реже имеющих позитивный результат теста на РФ [5]. Большая продолжительность болезни и более низкий уровень АЦЦП также обнаруживались у ТрЛ пациентов японского регистра FIRST [6]. С другой стороны, в одном из первых больших исследований, посвященных изучению ТрЛ пациентов по материалам японского регистра KURAMA, не обнаружено существенной разницы между ТрЛ и неТрЛ пациентами по возрасту дебюта РА, длительности болезни, концентрации АЦЦП, но выявлен более высокий уровень РФ в группе ТрЛ [7]. Труднолечимость пациентов Британского регистра [8] определялась, как неэффективность/непереносимость не менее трех ГИБП разных классов, в связи с чем удельная доля ТрЛ больных составила всего 6% при наибольшем числе включенных пациентов. Среди предикторов ТрЛ, так же, как и в нашем исследовании, был более молодой

Таблица 3. *Сравнительная характеристика наблюдательных исследований, посвященных изучению труднолечимого ревматоидного артрита*

Характеристики	KURAMA (*n*=672) [7]	BSR (*n*=13502) [8]	KOBIO (*n*=2321) [5]	FIRST (*n*=1823) [6]	НИИР (*n*=505) [9]	МОНИКИ (*n*=1090)
ТрЛ, *n* (%)	**53 (7,8%)**	**867 (6,4%)**	**271 (11,7%)**	**589 (32,0%)**	**35 (7,0%)**	**133 (12,2%)**
Возраст (лет), Me	51,7	52	53,8	61,9	45,0	54,0
Женский пол, *n* (%)	41 (77,3)	705 (81)	232 (85,6)	494 (83,9)	32 (91,4)	108 (81,2)
Длительность болезни, мес.	60 (25,5–168)	108	9,7 [5,2; 15,2]	115,9±121,2	188,4±128,4	186 (104–278)
РФ+, *n* (%)	46 (86,8)	–	201 (79,1)	–	21 (60)	109 (82,0)
АЦЦП+, *n* (%)	44 (83,0)	–	170 (84,6)	322 (54,7)	21 (60)	102 (82,3)

Примечание: *НИИР – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; МОНИКИ – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; ТрЛ – труднолечимый ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду*

возраст дебюта РА. Помимо этого, в число факторов риска ТрЛ вошли женский пол, меньшая длительность болезни, курение, ожирение усиление социальной депривации. Мы не выявили связи ТрЛ с курением и ожирением, что частично можно объяснить меньшим числом курящих (10,4% и 12,8% против 22,0% и 29,0% в группах неТрЛ и ТрЛ соответственно) и пациентов с ожирением (11,6% и 14,3% против 26,0% и 30,0% в группах неТрЛ и ТрЛ соответственно). Важно отметить выявленную тенденцию к увеличению числа ТрЛ больных с течением времени. Отношение рисков развития ТрЛ было в 15 раз выше (95% ДИ: 10–21) среди пациентов, набранных с 2011 г. и позднее, по сравнению с 2001–2008 гг. [8]. При сравнении с данными российского исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [9] ТрЛ пациенты также имели большую длительность течения РА, более молодой возраст, более выраженные рентгенологические изменения, чем неТрЛ, но серопозитивность по РФ и АЦЦП отмечалась реже, при этом интервал от дебюта РА до начала терапии первым ГИБП/иЯК в нашем случае был меньше (6,6 против 10,0 лет соответственно). Важно отметить, что в обоих исследованиях в качестве первого ГИБП ингибиторы ИЛ-6 и ритуксимаб назначались реже.

При анализе тактических различий в лечении пациентов, впоследствии отнесенных к категории ТрЛ или неТрЛ, выявлено более позднее начало применения МТ (через 104,0 [39,0; 204,25] и 65,0 [14,0; 142,0] мес. соответственно) и ГИБП с момента установки диагноза РА (через 58,0 [21,0; 130,0] и 24,0 [0,0; 107,0] мес. соответственно). Кроме того, статистически значимо различалась структура используемых тсБПВП и ГИБП в первых двух линиях лечения. Эти показатели не могли быть следствием резистентности (речь идет о лечении до момента определения состояния труднолечимости), но, вероятно, могли влиять на ее развитие. Это означает что выявленные варианты тактики, более характерные для ТрЛ, могут в каких-то случаях способствовать формированию резистентности к лечению.

Ряд других выявленных различий (большая частота применения всех сБПВП и комбинированного лечения) следует рассматривать, скорее, как следствие неудовлетворительных результатов лечения, что вынуждало врачей интенсифицировать терапию. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что развитие «труднолечимости» не может быть связано с «недолеченностью» пациентов соответствующей группы.

Таким образом, можно предполагать, что использование МТ в первой линии базисной терапии РА, своевременный переход к применению ГИБП, а также более активное применение ритуксимаба и ингибиторов ИЛ-6 могут снижать риск развития труднолечимости. В первую очередь, эти тактические аспекты применимы к пациентам с повышенным риском резистентности к лечению, который может быть оценен на основании выявленных предикторов.

Ограничение исследования

Характер настоящего исследования, проведенного в одном центре, связан с некоторыми ограничениями, включая неполные данные и нестандартизованный объем обследования. Выбор ГИБП и иЯК зависел от клинических и экономических факторов, включая предпочтения пациента и врача. К ограничениям может быть отнесено и базирование исследования на относительно небольшой и этнически однородной выборке пациентов, проживающих в одном регионе и наблюдающихся в одном и том же лечебном учреждении, имеющих сопоставимый уровень жизни и доступности медицинской помощи. Важной особенностью изучавшейся когорты было то, что она сформирована на основе стационара (дневного и круглосуточного), что должно было приводить к отбору более тяжелых и тактически сложных пациентов с более поздними стадиями заболевания, что в свою очередь могло найти отражение в более высокой доле ТрЛ больных.

В нашем исследовании учитывались перерывы в применении базисной терапии РА. При анализе данных перерывы исключались из периода соответствующего лечения. Однако влияние разрывов в лечении на формирование резистентности к терапии могло быть более значительным и недоучтенным в рамках настоящего анализа и требует более глубокого изучения.

Заключение

Проведенное ретроспективное когортное исследование позволило выделить ряд значимых предикторов резистентности к лечению РА: молодой возраст дебюта; позитивность по АЦЦП; эрозивный характер артрита; ревматоидные узелки; наличие в анамнезе лекарственной непереносимости. Указанные факторы могут быть использованы для определения групп риска. Сформированная на основании выявленных предикторов прогностическая модель может быть полезна для выявления группы риска резистентости к лечению.

Ряд факторов, связанных с лечебной тактикой, может оказывать влияние на формирование состояния резистентности к лечению РА: позднее начало лечения МТ; позднее начало лечения ГИБП; недостаточное использование ритуксимаба, абатацепта, ингибиторов ИЛ-6, иЯК на первых линиях таргентной терапии.

Конфликт интересов

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Распространенность и прогностические факторы трудолечимого ревматоидного артрита в реальной клинической практике», утвержденной Ученым советом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Прозрачность исследования

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
2. 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):1135-1144. doi: 10.1093/rheumatology/kex349
3. El-Labban AS, Omar HA, El-Shereif RR, Ali F, El-Mansoury TM. Pattern of young and old onset rheumatoid arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:25-31. doi: 10.4137/cmamd.s4935
4. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Farah S, Gutierrez M. Adherence to anti-tumor necrosis factor therapy administered subcutaneously and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(8):419-425. doi: 10.1097/RHU.0000000000000320
5. Jung JY, Lee E, Kim JW, Suh CH, Shin K, Kim J, et al. Unveiling difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Long-term impact of biologic or targeted synthetic DMARDs from the KOBIO registry. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):174. doi: 10.1186/s13075-023-03165-w
6. Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis with respect to responsiveness to biologic/targeted synthetic DMARDs: A retrospective cohort study from the FIRST registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):86-96. doi: 10.55563/clinexprheumatol/g33ia5
7. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, Murakami K, Tanaka M, Ohmura K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: The KURAMA cohort. *Immunol Med.* 2022;45(1):35-44. doi: 10.1080/25785826.2021.1928383
8. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, Watson KD, Lunt M, Buch MH, et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1405-1412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213378
9. Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Олюнин ЮА, Насонов ЕЛ. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):661-666. [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YA, Nasonov EL. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):661-666 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201489

Пожаров И.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0777-8977*
Жиляев Е.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9443-1164*
Ильясова М.М. *ORCID: https://orcid.org/0009-0002-2107-1281*
Акимова Е.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9261-009X*
Клименко А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7410-9784*