



## ПРОБЛЕМЫ РЕМИССИИ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ

**Болтаева Майрам Миралиевна**

Бухарский государственный медицинский институт имени Али  
Абу ибн Сино, Узбекистан  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8080682>

### ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 20-June 2023 yil  
Ma'qullandi: 23-June 2023 yil  
Nashr qilindi: 26-June 2023 yil

### KEY WORDS

ревматоидный артрит,  
течение, лечение,  
специфичность,  
диагностика

### ABSTRACT

*Артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении РА, связанные с разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием стратегии лечения, позволяющей достичь ремиссии у многих пациентов, существует множество теоретических и клинических проблем, касающихся как определения понятия "ремиссия", ее характеристик и видов, так и подходов к оптимальной тактике лечения. "симптоматическая" и "патогенетическая" медикаментозная терапия на разных стадиях заболевания, применение которой позволит вам быстро вызвать ремиссию и поддерживать ее в долгосрочной перспективе.*

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение природы гетерогенности патогенетических механизмов РА и подходов к ранней диагностике, совершенствование методов мониторинга активности заболевания, биомаркеров эффективности и резистентности к терапии и, наконец, разработку дифференцированной терапии, в том числе связанной с поиском новых "терапевтических" мишеней. Ревматоидный артрит (РА) - иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных средств, так называемых генно-инженерных биологических препаратов- лекарственных средств (ГИБП), ингибиторов "сигнальных молекул", и особенно совершенствование стратегии лечения РА с

использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (ЛПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), а также глюкокортикоиды (ГК), привели к резкому улучшению прогноза при этом заболевании [2, 3]. В рамках стратегии "Лечение по назначению" задачей терапии РА является не только симптоматическое улучшение состояния пациента, но и достижение клинической ремиссии [4, 5], что приводит к снижению риска инвалидизации, утраты трудоспособности и увеличению продолжительности жизни пациентов. пациентов до численности населения уровень [6]. Подробное описание и обоснование современных рекомендаций, касающихся лечения РА, представлены в предыдущих публикациях [2, 3, 7]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, широкое внедрение современных стратегий лечения РА в клиническую практику привело к более высокой частоте ремиссий по сравнению с предыдущими десятилетиями [8, 9]. Тем не менее, остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как определения термина "ремиссия", ее характеристик и типов, так и подходов к оптимальной тактике "симптоматической" и "патогенетической" медикаментозной терапии на разных стадиях заболевания, применение которой позволяет быстро индуцировать повторное развитие состояния. миссию и поддерживать ее в долгосрочной перспективе [10]. Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов РА, при которых в настоящее время для характеристики ремиссии при РА используются в основном клинические методы, "инструменты", позволяющие косвенно оценить признаки воспаления - боль и припухлость суставов, но не фактическую интенсивность воспалительного поражения синовиальной оболочки и внутренние органы. Для характеристики состояния ремиссии разработано несколько индексов [11-13], каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [1, 5], в большей или меньшей степени допускает наличие "остаточного" воспаления суставов и полностью игнорирует "аутоиммунный" компонент патогенеза о РА. Так, например, значения индекса DAS сильно зависят от лекарственных препаратов (ГБП), ингибиторов "сигнальных молекул", и особенно от улучшения стратегии лечения РА с использованием стандартных базовых противовоспалительных препаратов (ЛПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), а также глюкокортикоидов (ГК)., привело к резкому улучшению прогноза при этом заболевании [2, 3]. В рамках стратегии "Лечение по назначению" задачей терапии РА является не только симптоматическое улучшение состояния пациента, но и достижение клинической ремиссии [4, 5], что приводит к снижению риска инвалидизации, утраты трудоспособности и увеличению продолжительности жизни пациентов. пациентов до популяционного уровня [6]. Подробное описание и обоснование современных рекомендаций, касающихся лечения РА, представлены в предыдущих публикациях [2, 3, 7]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, широкое внедрение современных стратегий лечения РА в клиническую практику привело к более высокой частоте ремиссий по сравнению с предыдущими десятилетиями [8, 9]. Тем не менее, остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как определения термина "ремиссия", ее характеристик и типов, так и подходов к

оптимальной тактике "симптоматической" и "патогенетической" медикаментозной терапии на разных стадиях заболевания, применение которой позволяет быстро индуцировать повторное развитие состояния миссии и поддерживать ее в долгосрочной перспективе [10]. Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов РА, при которых в настоящее время для характеристики ремиссии при РА используются в основном клинические методы, "инструменты", позволяющие косвенно оценить признаки воспаления - боль и припухлость суставов, но не фактическую интенсивность воспалительного поражения синовиальной оболочки и внутренние органы. Для характеристики состояния ремиссии было разработано несколько индексов [11], каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [14], в большей или меньшей степени допускает наличие "остаточного" воспаления суставов и полностью игнорирует "аутоиммунный" компонент патогенеза РА. Так, например, значения индекса DAS сильно зависят от "безлекарственной" клинической ремиссии. Наряду с клинической ремиссией разрабатываются подходы к выделению так называемой "инструментальной/серологической ремиссии": сочетание клинической ремиссии при РА (а также другие хронические заболевания) - это "стабильная" (stable - устойчивый, deep - глубокий) ремиссия, а не временная ремиссия, за которой следует обострение, связанное с благоприятным исходом заболевания [6]. "Стойкая" ремиссия должна длиться не менее 6 месяцев и предполагает прием ГК в дозе менее 5 мг/сут. При достижении стабильной ремиссии рекомендуется постепенное снижение интенсивности (и даже полная отмена) терапии ГИБП, а затем ЛПВП [10]. В целом, на фоне терапии, которая проводится в соответствии с современными стандартами, стойкая ремиссия достигается у 20-40% пациентов [2, 9]. Одним из решающих факторов возможности достижения стабильной миссии является более раннее начало терапии, что соответствует концепции "окна возможностей" [6]. У пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF), комбинированное применение МТ было предиктором "стойкой" ремиссии, в то время как начальная активность заболевания, NPV, возраст, пол, длительность заболевания, функциональная недостаточность слабо коррелировали с последующим развитием ремиссии [7]. В исследовании CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort) было показано, что скорость достижения ремиссии лучше всего коррелирует с последующим развитием стойкой ремиссии [8]. По данным шведского регистра пациентов, страдающих РА (n=29 084), стойкая ремиссия в соответствии с критериями ACR/EULAR-Boolean наступила в среднем у 17,5% пациентов [9] через 2,5 года после начала заболевания, cha - при раннем РА (p<0,001), а был связан с более молодым возрастом, мужским полом, более низкой основной активностью заболевания и значениями индекса HAQ. Материалы NOAR (Norfolk Arthritis Register), в который входят 868 пациентов с ранним артритом, свидетельствуют о том, что за 5 лет наблюдения только 12% пациентов достигли стабильной ремиссии, а 54% пациентов так и не достигли ремиссии [3]. Факторы, которые были связаны с неспособностью достичь ремиссии, включали женский пол, высокий балл ХБС, нарушение функциональной активности, депрессию, ожирение

и артериальную гипертензию. Данные регистра NOR-DMARD (n=1326) также указывают на то, что наличие симптомов депрессии и тревоги значительно снижает шансы на достижение ремиссии [1]. Интересно, что в другом исследовании, проведенном этой группой авторов, было отмечено несоответствие между PGA и объективными признаками воспалительной активности (CHBS/CHPS), что существенно повлияло на частоту достижения ремиссии [2]. Аналогичные данные о роли депрессии как фактора, затрудняющего достижение ремиссии, были получены другими исследователями [3]. Курение [4] и ожирение [5] также относятся к числу факторов, снижающих вероятность достижения ремиссии.

Снижение дозы (или отмена) ГИБП у пациентов, достигших ремиссии, необходимо по многим причинам: снижение риска "чрезмерного лечения" пациентов, способствующего развитию побочных реакций (НР), улучшение приверженности к лечению и снижение его стоимости [6]. Вызывает беспокойство тот факт, что снижение дозы и особенно полная отмена ГИБП потенциально могут привести к обострению заболевания, "ускользанию" эффекта терапии и увеличению риска развития НИА при возобновлении того же ГИБП, связанного с повышением их неизменяемости [7]. Однако, согласно клиническим исследованиям, повторная эскалация терапии ГИБП эффективна у большинства пациентов и не сопровождается увеличением риска развития НР [8]. Эффективность и тактика снижения дозы ГИБП у пациентов, достигших ремиссии, были подробно рассмотрены в наших предыдущих публикациях [9] и обзорах других авторов [10].

"Безлекарственная" ремиссия, определяемая как отсутствие синовита после отмены ГК, ГИБП и ЛПВП, наблюдается у 10-15% пациентов с РА [7]. По данным исследования BeSt, стойкая "безлекарственная" ремиссия наблюдалась у 13% пациентов через 4 года после начала терапии [2]. Предикторами ремиссии были мужской пол, отсутствие АЦП и короткая продолжительность заболевания. В исследованиях ERAS (Британское исследование раннего ревматоидного артрита) и EAS (Лейденская клиника раннего артрита) "безлекарственная" ремиссия была отмечена у 15 и 9% пациентов соответственно [3] и была связана с небольшой продолжительностью заболевания, серонегативностью по данным АСВ и Российской Федерации, отсутствие эрозий в суставах. В первом исследовании (с этанерцептом и метотрексатом у пациентов с целью вызвать ремиссию в начале артрита) "безлекарственная" ремиссия была отмечена у 3,6% пациентов, получавших как комбинированную терапию этанерцептом (ЭТЦ) и МТ, так и монотерапию МТ [4]. По данным исследования, 22% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТЦ и МТ, находились в состоянии "безлекарственной" ремиссии через год после прекращения терапии [5]. Согласно исследованию prevention (оценка очень раннего лечения ревматоидного артрита) [6], ремиссия (DAS28 <2,6) после прекращения терапии препаратом абатацепт (АВС) в комбинации с МТ, монотерапией МТ или монотерапией АВС в течение 18 месяцев сохранялся у 14,8, 12,4 и 7,8% пациентов соответственно. Частота "безлекарственной" ремиссии у пациентов, получавших тоцилизумаб (ТСЗ),

составила 6% в исследовании Act [7] и 10% в исследовании dream [8]. Особый интерес представляют материалы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РКИ) улучшения, в которое были включены пациенты с ранним (продолжительность <12 месяцев) РА и недифференцированным артритом (NDA), получавшие "индуцированную" терапию преднизолоном (PRE; 60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут в течение 7 недель) и МТ (25 мг/нед). Пейджентам, который достиг "ранней" ремиссии (DAS44 <1,6), привел к постепенной смене терапии, вначале (в течение 3 недель), затем МТ (в течение 10 дней). Пациенты, у которых не была достигнута "ранняя" ремиссия (DAS44 <1,6 в течение 4 месяцев), были рандомизированы на две группы: "тройная терапия" стандартными ЛПВП, которая включала МТ, сульфасалазин и гидроксихлорохин, или МТ в комбинации с адалимумабом (ADA). Через 5 лет у 48% пациентов (295 из 610) до-

### Литература:

1. Насонов ЭЛЬ, Каратеев ДЕ, Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В книге: Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Ревматология. Национальное лидерство. Москва: ГОТАР-Ме-диа; 2008. С. 290-331 [Насонов ЭЛЬ, Каратеев ДЕ,
2. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В: Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Ревматология. Национальное лидерство. Ревматология. Национальное лидерство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331.
3. . Бурместер Гр., Поуп Дж. Новые стратегии лечения ревматоидного артрита. Ланцет. 2017;389(10086):2338-48.
4. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
5. Макиннес И.Б., Скетт Г. Патогенетические выводы из лечения ревматоидного артрита. Ланцет. 2017;389(10086):2328-37.  
doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
6. Смолен Дж.С., Бридвелд ФК, Бурместер Гр. и другие. Лечение ревматоидного артрита по целевому показателю: обновление рекомендаций международной целевой группы на 2014 год. Энн Реум Дис. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
7. Комбе Б, Ландеве Р, Дайен КИ и др. Обновленные рекомендации EULAR за 2016 год по лечению раннего артрита. Энн Реум Дис. 2016;76:948-59. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
8. Стоффер М.А., Шоэлс М.М., Смолен Ю.С. и др. Доказательства целенаправленного лечения ревматоидного артрита: результаты систематического обновления литературных источников. Энн Реум, 2016;75:16-22.  
doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Ччасова Н.В.. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и спорные вопросы. Научная и практическая экспертиза. 2013;51(6):609-22 [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Ччасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и спорные вопросы. Научная и практическая ревматология Наука и практика ревматологии. 2013;51(6):609-22 [на русском языке)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
10. Аджеганова С., ван Стинберген Х.У., ван Нис Я.А. и др. Длительная ремиссия при

ревматоидном артрите без применения противоревматических препаратов, модифицирующих течение заболевания: все более достижимый результат при уменьшении симптомов заболевания. Энн Реум Дис. 2016;75(5):867- 73. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080

11. Надь Г., ван Волленховен РФ. Стабильная ремиссия при ревматоидном артрите без применения биологических препаратов, где мы сейчас находимся? Артрит, 2015;17:181. doi: 10.1186/s13075-015-0707

12. Шетт Г., Эмери П., Танака Ю. и другие. Сужение возможностей биологической и традиционной терапии DMARD при ревматоидном артрите: текущие данные и направления на будущее. Энн Реум Дис. 2016;75:1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201

13. Фелсон Д.Т., Смолен Дж.С., Уэллс Г. и др. Американский колледж ревматологии/Европейская лига борьбы с ревматизмом дают предварительное определение ремиссии при ревматоидном артрите для клинических испытаний. Ревматоидный артрит. 2011;63:573-86. doi: 10.1002/арт.30129

14. Преву-младший, ван Гестел А. М., ван Тоф М.А. и др. Ремиссия в проспективном исследовании пациентов с ревматоидным артритом. Предварительные критерии ремиссии Американской ассоциации ревматизма в зависимости от оценки активности заболевания. Br J Ревматол. 1996;5:111-5. doi: 10.1093/ревматология/35.11.1101

INNOVATIVE  
ACADEMY