



РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ С ПЛОХИМ ОТВЕТОМ НА ЛЕЧЕНИЕ

A.K.Mukhamadaliyev

Ассистент кафедры внутренних болезней
Central Asian Medical University, врач ревматолог,
Клиника – Meridian diagnostic hospital
e-mail:anvarmukhammadaliyev@gmail.com

Sh.J.Xayidmuradova

Ассистент кафедры внутренних болезней Ферганский
медицинский институт общественного здоровья, врач дерматолог,
косметолог
e-mail:shirin_haiidmura@mail.ru

Sh.A.Mirodilov

Студент 2-курса, факультет лечебное дело
Central Asian Medical University медицинский университет
dr.miradilov@gmail.com
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15699295>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 10-Iyun 2025 yil
Ma'qullandi: 14-Iyun 2025 yil
Nashr qilindi: 19-Iyun 2025 yil

KEY WORDS

ревматоидный артрит с
плохим ответом на лечение;
ремиссия; низкая активность;
рефрактерность; патог

ABSTRACT

Широкое внедрение в клиническую практику современных подходов к лечению ревматоидного артрита (РА), рациональное использование традиционных и таргетных противоревматических препаратов позволяют эффективно подавлять воспалительную активность, сдерживать прогрессирование болезни и улучшать качество жизни больных. Вместе с тем у части пациентов даже после повторной смены таргетных препаратов не удается добиться целевого уровня активности РА. Серьезные затруднения, возникающие при ведении таких пациентов, поставили вопрос о выделении особого варианта болезни – труднолечимого (difficult to treat, D2T) РА. Наличие разнообразных вариантов D2T РА и необходимость использования персонифицированного подхода к терапии обосновывают создание специальных рекомендаций по ведению данной категории больных. Первым шагом к подготовке данных рекомендаций стало определение понятия D2T РА, недавно представленное рабочей группой EULAR. Оно предусматривает соответствие пациента трем критериям:

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся постепенно нарастающей деструкцией суставов и поражением внутренних органов. Распространенность РА, по разным данным,

варьируется от 0,1% в сельских районах Африки до 5% среди индейцев, принадлежащих к народностям пима, чиппева и черноногих [1]. В развитых странах она колеблется от 0,5 до 1% [2]. Заболеваемость РА в России за 2015–2016 гг. составила 27,2 случая на 100 тыс. населения [3]. Широкое внедрение в клиническую практику современных подходов к лечению РА, рациональное использование традиционных и таргетных противоревматических препаратов позволяют эффективно подавлять воспалительную активность, сдерживать прогрессирование болезни и улучшать качество жизни больных. Действующие рекомендации ориентируют врачей на достижение ремиссии или низкой активности РА и указывают на необходимость коррекции медикаментозной терапии в тех случаях, когда не удается достигнуть цели терапии [4]. К сожалению, у части пациентов даже смена таргетных препаратов не позволяет добиться целевого уровня активности. Серьезные затруднения, возникающие при ведении таких пациентов, обуславливают необходимость выделения особого варианта болезни – труднолечимого (difficult to treat D2T) РА [5]. Для обозначения этой формы заболевания нередко используется термин «рефрактерный РА». Однако под рефрактерностью обычно понимают неэффективность лекарственных препаратов, имеющих хорошую биодоступность при приеме/введении максимально возможной дозы, позволяющей достичь желаемого эффекта, тогда как затруднения, возникающие при лечении РА, отнюдь не ограничиваются этой причиной. В ряде случаев выбору адекватной терапии препятствуют ее плохая переносимость, а также высокий риск развития неблагоприятных реакций, связанный с наличием коморбидных заболеваний. Кроме того, результат лечения во многом зависит от комплаентности больных, их готовности точно выполнять врачебные рекомендации. Рефрактерность к лечению обуславливает только часть неблагоприятных исходов, с которыми приходится сталкиваться при ведении больных РА. Она может быть зафиксирована в тех случаях, когда больной в течение достаточного времени в адекватных дозах получал современные препараты, направленные на подавление активного воспалительного процесса. Понятие «рефрактерность» подразумевает сохранение активного воспаления на фоне применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). При этом необходимость постоянного применения умеренных или высоких доз глюкокортикоидов (ГК) также следует расценивать как признак рефрактерности к лечению.

В настоящее время эффективность медикаментозной терапии РА определяется ее способностью обеспечивать достижение ремиссии или низкой активности, которые оцениваются с помощью суммарных индексов [6]. Итоговые значения этих индексов далеко не всегда сочетаются с наличием объективных признаков воспаления, таких как припухлость суставов, повышение уровня СРБ или СОЭ. На результат оценки суммарных индексов активности РА большое влияние оказывают значения параметров, оцениваемых как самим больным, так и при его участии [7], которые у некоторых пациентов даже при достаточном подавлении воспаления могут отражать наличие существенного дискомфорта, обусловленного действием невоспалительных механизмов.

R.J.O. Ferreira и соавт. [8] проанализировали состояние 309 больных РА с целью

диагностики ремиссии с использованием критериев ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology): число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 , число болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 , уровень СРБ ≤ 1 мг/дл, общая оценка активности заболевания врачом (ООВ) ≤ 1 см, общая оценка больным состояния здоровья (ООБ) ≤ 1 см. Также ими было выделено состояние, близкое к ремиссии (СБР), при котором ей соответствовали все показатели, кроме ООБ. По данным исследования, ремиссии достигли лишь 9,4% больных РА, а СБР – 37,2%. Повышенное значение ООБ было связано с утомляемостью, болью, тревогой и функциональными нарушениями. Авторы пришли к выводу, что повышение суммарных индексов, обусловленное такими причинами, не может служить основанием для коррекции иммуносупрессивной терапии. В связи с этим было предложено выделять два самостоятельных компонента, определяющих статус больного, которые следует учитывать по отдельности при решении вопроса о коррекции терапии, – это воспалительная активность РА и дискомфорт, связанный с заболеванием.

По данным P. Studenic и соавт. [9], более чем в половине случаев (52%) больные РА соответствовали 3 из 4 критериев ремиссии, при этом значение ООБ у 61% пациентов не подходило под определение ремиссии. У 67% больных, имевших ООБ > 1 см, ООВ не превышала 1 см, а 25% из них соответствовали ремиссии по SDAI (Simplified Disease Activity Index). Эти данные позволяют выделить два основных варианта рефрактерности к терапии: рефрактерность, связанную с персистирующей воспалительной активностью (ВРФ) и рефрактерность, обусловленную невоспалительными механизмами (НВРФ), которые в ряде случаев могут сочетаться друг с другом. Однако с практической точки зрения их важно разграничивать, поскольку ВРФ диктует необходимость коррекции противовоспалительной терапии, а НВРФ требует иного подхода к лечению.

Общепринятые суммарные индексы, которые широко используются в клинической практике, дают стандартную комплексную характеристику уровня активности, но не позволяют уточнить, с чем конкретно связано его повышение в том или ином случае [10]. Также с их помощью не представляется возможным разграничить две указанные выше формы рефрактерности к лечению. Поэтому для характеристики статуса больного целесообразно использовать не только итоговые, но и исходные значения индексов. Y.C. Lee и соавт. [11], обследовав 169 больных РА, выделили три варианта патологических изменений. При первом варианте наблюдались низкие значения объективных показателей воспалительной активности, боли, утомляемости и психоэмоционального дистресса. При втором варианте низкие значения показателей воспалительной активности сочетались с высоким уровнем боли, утомляемости и психоэмоционального дистресса, тогда как при третьем варианте все указанные параметры имели высокие значения.

Сочетание низкой активности воспалительного процесса с высокими значениями параметров, оцениваемых пациентом, может быть причиной необоснованной смены лекарственных препаратов. Так, у части больных с клинической симптоматикой артрита при УЗИ суставов не обнаружено признаков воспаления, что подтверждает отсутствие веских оснований для усиления противовоспалительной терапии [12]. ЧПС, концентрация СРБ и развитие эрозивных изменений суставов считаются основными

предикторами прогрессирования РА и его неблагоприятного исхода [13]. По-видимому, эти параметры могут быть использованы для разграничения ВРФ и НВРФ.

ВРФ может быть обусловлена особенностями патогенеза РА. Известно, что ГИБП, направленные на подавление различных цитокинов, участвующих в развитии заболевания, не всегда обладают сходными эффектами, в том числе в однородных по клиническим проявлениям группах больных. Это позволяет предположить, что РА представляет собой не единую нозологию, а синдром, при котором сходные клинические проявления могут иметь разные механизмы патогенеза [14]. Отличия могут быть связаны с генетическими особенностями, участием в развитии болезни многообразных факторов внешней среды (например, инфекции, курение), локализацией ключевых процессов, индуцирующих хроническое воспаление (например, полость рта, легкие, желудочно-кишечный тракт).

Считается, что возникновение хронического воспалительного процесса, характерного для РА, обусловлено наследственной предрасположенностью, которая может быть реализована при воздействии определенных факторов окружающей среды, индуцирующих активацию врожденного и приобретенного иммунитета, что, в свою очередь, приводит к развитию хронического аутоиммунного воспаления.

Генетические параметры определяют не только предрасположенность к заболеванию, но и в значительной мере тяжесть течения и скорость прогрессирования РА. Наиболее значимые для РА аллели относятся ко II классу главного комплекса гистосовместимости (HLA). Общий эпитоп, связанный с риском развития РА, обнаружен в третьем гипервариабельном регионе DR β -цепи. К числу основных факторов риска относятся DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 и DRB*1402. Более 90% больных РА являются носителями как минимум одного из этих вариантов [15].

Однако на сегодняшний день данные, подтверждающие наличие генетических факторов, предрасполагающих к развитию ВРФ у больных РА, отсутствуют. Не исключено, что геномные исследования позволят идентифицировать генотипический признак, ответственный за формирование данного варианта болезни. В то же время следует учесть, что ВРФ может развиваться постепенно.

Результаты, полученные при лечении больных ранним РА, показывают, что хороший эффект, достигнутый в начале терапии, со временем нередко утрачивается [16]. В некоторых случаях этот феномен связан с формированием антител к препарату. Однако они встречаются лишь у части пациентов. По-видимому, ВРФ может быть опосредована эпигенетическими нарушениями, накапливающимися при хроническом артрите. Такие эпигенетические факторы, как метилирование ДНК, изменения микроРНК и длинной некодирующей РНК, могут возникать до лечения или развиваться под влиянием процессов старения и проводимой терапии, способствуя формированию ВРФ [17].

Не исключено, что при РА эпигенетические изменения обуславливают модификацию патогенетических механизмов. Так, метилирование ДНК существенно различалось у пациентов с ранней и поздней стадиями РА, а также у ответивших и не ответивших на терапию [18]. Эти данные не только демонстрируют роль метилирования при РА, но и отчасти объясняют гетерогенность течения болезни и существующие различия в эффективности терапии. Особенности метилирования ДНК,

которые выявляются на разных стадиях и при разных субтипах РА, позволяют говорить об участии эпигенетических изменений в формировании варианта заболевания, резистентного к лечению.

При РА также были обнаружены изменения экспрессии микроРНК и длинной некодирующей РНК, которые служат эпигенетическими регуляторами экспрессии генов и состояния клеток [19]. Лекарственные препараты и факторы окружающей среды, включая курение, могут способствовать возникновению эпигенетических изменений, обуславливающих резистентность к терапии. Считается, что между эпигенетическими изменениями и воспалительным процессом существует двусторонняя связь. При этом воспаление индуцирует эпигенетические изменения, которые, в свою очередь, могут модифицировать иммунный ответ, и наоборот [20].

Эпигенетические нарушения, по-видимому, способны опосредовать действие негенетических факторов риска и участвовать в поддержании хронического течения воспалительного процесса. Вероятно, нарушение метилирования ДНК отчасти объясняет генетический риск, связанный с HLA, так как оно является одним из факторов, влияющих на экспрессию генов [20]. Хотя эпигенетические факторы могут поддерживать хронизацию воспаления, их роль в формировании ВРФ пока четко не определена. Возникновению эпигенетических изменений при РА также могут способствовать соматические мутации, затрагивающие компоненты врожденного и приобретенного иммунного ответа, участвующие в патогенезе РА. В частности, описаны соматические мутации CD8⁺ Т-клеток при раннем РА. Эпигенетические и соматические мутации могут через курение влиять на формирование ВРФ. У курильщиков уровень метилирования ДНК может опосредовать влияние курения на rs6933349-генотип, приводя к образованию антител к цитруллинированным белкам.

Также следует учитывать, что у больных РА курение может индуцировать рефрактерность к лечению за счет невоспалительных механизмов. На это указывает существование независимой связи между курением и хронической болью. Наличие у больных РА клинической симптоматики, непосредственно не связанной с хроническим воспалением, может быть обусловлено и рядом других факторов. Так, развитию НВРФ могут способствовать особенности восприятия боли, которые различаются у мужчин и женщин. В частности, рефрактерный РА, не отличающийся по суставному счету, уровню СРБ и характеру рентгенологических изменений от соответствующих показателей у больных, находящихся в ремиссии, чаще встречается у молодых женщин.

Стойкая боль, которая отмечается у таких пациентов, не устраняется мощными противовоспалительными средствами и может быть связана с центральной сенситизацией, развивающейся при позднем назначении адекватной терапии. Поэтому такая задержка может вызвать возникновение НВРФ. При проведении мультимодальной магнитнорезонансной томографии у больных РА было показано, что выраженные воспалительные изменения ассоциируются с увеличением количества связей между специфическими зонами головного мозга, а наличие таких связей является предиктором развития утомляемости, боли и когнитивной дисфункции.

В ряде случаев целевого уровня активности не удается достигнуть у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Стойкие артралгии у таких пациентов могут быть связаны с сопутствующим остеоартритом, а наличие депрессии отрицательно влиять

на результат лечения РА. К числу наиболее значимых для больных РА коморбидных заболеваний относятся сердечно-сосудистая патология и остеопороз. Сопутствующая патология, с одной стороны, может быть препятствием для назначения адекватной терапии, а с другой – существенно влиять на результат определения активности РА. Результат лечения во многом зависит и от психологического статуса пациента. По данным В.В. Рыбаковой и соавт, одним из важных факторов, определяющих недостаточную эффективность терапии, является низкий уровень жизнестойкости пациентов, неумение адекватно адаптироваться к стрессовой ситуации. Наличие разнообразных вариантов D2T РА и необходимость использования персонализированного подхода к лечению подчеркивают актуальность создания специальных рекомендаций по ведению данной категории больных. Первым шагом к разработке таких рекомендаций стало определение понятия D2T РА, недавно представленное рабочей группой EULAR. Оно предусматривает соответствие пациента трем критериям: недостаточная эффективность проводимой терапии; наличие активного симптоматического заболевания и клиническое восприятие.

Первый критерий включает в себя неэффективность как минимум двух ГИБП или таргетных СБПВП (тСБПВП) с разными механизмами действия (если доступ к лечению не ограничивается социально-экономическими факторами) у пациента, который ранее без достаточного эффекта получал традиционные СБПВП. Если традиционные СБПВП противопоказаны, то неэффективность как минимум двух ГИБП или тСБПВП с разным механизмом действия является достаточным условием.

Второй критерий предусматривает наличие как минимум одного из следующих признаков: а) как минимум умеренная активность заболевания в соответствии с одним из валидированных суммарных индексов, включающих суставной счет (например, DAS28-COЭ >3,2 или Clinical Disease Activity Index, CDAI >10); б) параметры (в том числе острофазовые показатели и данные инструментальных методов визуализации) и/или симптомы, указывающие на активность заболевания (связанную или не связанную с суставами); в) отсутствие возможности снизить дозу ГК (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон), г) быстрое рентгенологическое прогрессирование (изменение счета по методу Шарпа в модификации D. van der Heijde не менее чем на 5 единиц в год) с признаками активности заболевания или без них; д) хорошо контролируемое заболевание в соответствии с указанными выше параметрами, но сохранение симптомов РА, ухудшающих качество жизни.

Третий критерий предполагает, что врач и/или больной должны считать, что коррекция клинических и/или лабораторно-инструментальных проявлений болезни является проблематичной. РА может расцениваться как D2T при наличии всех трех указанных критериев.

В настоящее время основой ведения больных РА является стандартизированный алгоритм, изложенный в международных и национальных рекомендациях по лечению данного заболевания и предусматривающий раннее назначение противоревматических препаратов с последующей регулярной коррекцией проводимой терапии в зависимости от полученных результатов. В большинстве случаев такая схема дает возможность эффективно контролировать воспалительную активность и сдерживать прогрессирование деструктивных изменений. Вместе с тем у

ряда больных ее применение не позволяет поддерживать ремиссию или низкую активность РА.

Недостаточная эффективность терапии может быть вызвана разными факторами: индивидуальными особенностями течения заболевания, обуславливающими развитие резистентного к проводимой терапии воспалительного процесса, эпигенетическими изменениями, способными модифицировать течение хронического воспаления, воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, в частности курения, а также психологическими особенностями пациента. В целом, по нашему мнению, подобная ситуация может быть связана с рядом «особенностей»: ошибками лечения и мониторинга РА; индивидуальными свойствами организма; личностными характеристиками пациента и собственно ревматоидным воспалением.

Уже сегодня среди возможных субтипов D2T РА выделяют истинную, фармакокинетическую и ложноположительную рефрактерность. Каждому ее виду присущи свои специфические механизмы развития.

Таким образом, выделение особой формы заболевания – труднолечимого РА – и разработка общепринятых критериев, позволяющих идентифицировать таких пациентов, являются необходимыми условиями для дальнейшего изучения проблемы D2T РА и создания рекомендаций по ведению таких пациентов.

Литература:

1. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. Ed. JWJ Bijlma. 2009 BMJ, 824 p. 2. Smith RL. Mechanical Loading Effects on Articular Cartilage Matrix Metabolism and Osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. Buckwalter JA, Lotz M, Stolz J-F editors. IOS Press; 2007:14–30
2. Sellam J, Herrero-Beaumont G, Berenbaum F. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):524–33.
3. Под ред. С.Дж. Уэста; Пер. с англ.; Под ред. О.М. Лесняк Год 2021
4. Лила АМ, Лила ВА. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. *Гигиена и санитария.* 2017;(4):387-92. [Lila AM, Lila VA. Social significance and economic consequences of rheumatic diseases. *Gigiena i sanitariya.* 2017;(4):387-92. (In Russ.)].
5. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9-21.
6. Тактика врача-ревматолога : практическое руководство / под ред. В. И. Мазурова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 320 с. : ил. — (Серия "Тактика врача"). - DOI: 10.33029/9704-6824-1-TOR-2022-1-320. - ISBN 978-5-9704-6824-1.
7. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. *Ревматология* / - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - ISBN 978-5-9704-4261-6
8. Бадочкин, В. В. Ревматология. Клинические лекции / под ред. проф. В. В. Бадочкина - Москва : Литтерра, 2014. - 592 с. - ISBN 978-5-4235-0123-5.
9. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Feb;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.

10. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: Дисс. ... докт. мед наук. Москва; 2013 [Galushko E.A. Mediko-sotsial'naya znachimost' revmaticheskikh zabolevanii: Diss. ... dokt. med nauk [Medical and social significance of rheumatic diseases: Diss. ... Doctor med. sci.]. Moscow; 2013].
11. Алексеева ЛИ, Цветкова ЕС. Остеоартроз: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2009;(прил. 2):31–7 [Alekseeva LI, Tsvetkova ES. Osteoarthritis: from past to future. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2009;(Suppl. 2):31–7 (In Russ.)].
12. Шутова ВИ, Данилова ЛИ. Ожирение, или синдром избыточной массы тела. Медицинские новости. 2004;(7):41–7 [Shutova VI, Danilova LI. Obesity or overweight syndrome. Meditsinskie novosti. 2004;(7):41–7 (In Russ.)].
13. Под ред. Дж.Х. Клиппела, Дж.Х. Стоуна, Л.Дж. Крофффорд, П.Х. Уайт; Пер. с англ.; Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина ISBN: 978-5-9704-2837-5
14. Lippiello L, Woodward J, Karpman D et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthrosis. Arthritis Rheum.1999;Suppl. 42:256.
15. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al; European Geriatric Medicine Society Special Interest Groups in Systematic Reviews and Meta-Analyses and Arthritis. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020 Dec 26;12:1759720X20975927. doi: 10.1177/ 1759720X20975927. eCollection 2020
16. Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2018 Dec;77(12):1757- 64. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213202. Epub 2018 Oct 3
17. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52.
18. Алексеева ЛИ. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА. Consilium medicus. 2009;11(9):100–4. [Alekseeva LI. Simptomaticheskie preparaty zamedlennogo deystviya pri lechenii OA. Consilium medicus. 2009;11(9):100–4.]
19. Гонартроз. Клинические рекомендации. 03.09.2021. Утверждены Минздравом РФ. [Gonarthrosis. Clinical guidelines. 09/03/2021. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ.)].
20. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;3(11–2):48–52 [Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):48–52 (in Russ.)]. 28. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1(1):CD005614. DOI: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.