

Проблема труднолечимого ревматоидного артрита в реальной клинической практике

Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гриднева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Труднолечимый ревматоидный артрит (D2T RA) представляет собой сложную клиническую проблему, характеризующуюся неэффективностью стандартной терапии и высоким бременем заболевания. Несмотря на внедрение целевых подходов (*treat-to-target*), широкое применение биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, значительная часть пациентов не достигает ремиссии или низкой активности, что обуславливает необходимость определения категории D2T RA. Созданная Европейской ассоциацией по изучению ревматических заболеваний (EULAR) рабочая группа предложила четкое определение D2T RA, включающее три обязательных критерия: неэффективность нескольких ГИБП/тсБПВП, наличие признаков активного или прогрессирующего заболевания и другие обстоятельства, затрудняющие терапию. Распространенность D2T RA составляет 5–20%, причем у двух третей пациентов не удается достичь адекватного контроля, а у 40% развивается лекарственная резистентность. Фенотипическая гетерогенность D2T RA проявляется в различных подгруппах: с неадекватным соблюдением режима, с коморбидными состояниями и с персистирующим воспалением. Для эффективного лечения необходимо комплексное управление, включающее оптимизацию сопутствующих заболеваний, коррекцию образа жизни и социальной поддержки. Ключевой задачей остается ранняя идентификация пациентов с D2T RA для своевременного применения персонализированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, факторы некроза опухоли- α , ритуксимаб, генно-инженерные биологические препараты, труднолечимый.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Конфликт интересов отсутствует.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268–4. Исследование не имело спонсорской поддержки.

The problem of difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice

E. S. Aronova, B. S. Belov, G. I. Gridneva

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis (D2T RA) represents a complex clinical problem characterized by inefficacy of standard therapy and high disease burden. Despite the implementation of *treat-to-target* strategies and widespread use of biological (bDMARDs) and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs), a significant proportion of patients fail to achieve remission or low disease activity, necessitating the definition of the D2T RA category. The working group established by the European Alliance for the Treatment of Rheumatic Diseases (EULAR) proposed a clear definition of D2T RA, including three mandatory criteria: inefficacy of several bDMARDs/tsDMARDs, presence of signs of active or progressive disease, and other circumstances complicating treatment. The prevalence of D2T RA ranges from 5% to 20%, with two-thirds of patients failing to achieve adequate control, and 40% developing drug resistance. Phenotypic heterogeneity of D2T RA manifests in various subgroups: those with inadequate treatment adherence, those with comorbidities, and those with persistent inflammation. Effective management requires a comprehensive approach, including optimization of comorbid conditions, lifestyle modification, and social support. A key challenge remains early identification of patients with D2T RA to enable timely personalized therapy.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, DMARDs, tumor necrosis factors- α , rituximab, biologics, difficult-to-treat.

CONFLICT OF INTEREST. There is no conflict of interest.

This article was prepared as part of the research work of the V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, State Assignment No. RK 125020301268–4. The study did not receive any sponsorship support.

С начала XXI в. в стратегии лечения больных ревматоидным артритом (РА) произошли существенные изменения, в том числе внедрены целевые подходы к терапии (*treat-to-target*), направленные на достижение ремиссии или низкой активности заболевания в максимально ранние сроки, строгий мониторинг активности процесса, а также широкое применение биологических (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) [1, 2]. В настоящее время рутинной практикой считается последовательная смена ГИБП/тсБПВП у пациентов с недостаточной эффективностью стандартных БПВП. Однако значительная часть пациентов не достигает установленных терапевтических целей [2–5].

До недавнего времени отсутствие единых терминологических определений и диагностических критериев затрудняло научные исследования и клиническое сопоставление данных в этой области. Создание специализированной рабочей группы Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR) позволило разработать четкое определение труднолечимого РА (*difficult-to-treat*, D2T RA) [6]. D2T RA представляет собой собирательное понятие, обозначающее гетерогенное клиническое состояние, в основе которого лежат различные причины, например, сопутствующие патологии, низкий социально-экономический статус (СЭС) и т. д. [6]. Распространенность D2T RA варьирует в зависимости от применяемых критериев и, как правило, оценивается

в диапазоне 5–20 %, демонстрируя тесную корреляцию с рядом хронических патологий [7–9]. Несмотря на современные методы лечения, у двух третей пациентов с D2T RA не удается достигнуть адекватного контроля заболевания, а в 40 % случаев терапевтическая неэффективность обусловлена развитием лекарственной резистентности или возникновением нежелательных реакций [10–12]. В связи с этим поиск безопасных и эффективных препаратов для данной категории пациентов приобретает первостепенную значимость.

Определение D2T RA включает три обязательных критерия: неэффективность предшествующей терапии, наличие признаков активного или прогрессирующего заболевания и наличие обстоятельств, затрудняющих терапию (табл.) [6]. В указанную категорию входят также пациенты с низкой активностью РА по объективным шкалам оценки, но имеющие симптомы, приводящие к снижению качества жизни.

Альтернативные термины, такие как «неспецифический рефрактерный РА» [3] или «рефрактерный воспалительный артрит с персистирующими симптомами (в отсутствие персистирующего воспаления)», применяются в литературе фрагментарно, зачастую без четкого определения и без опоры на международный консенсус [13]. Это подчеркивает важность унифицированного подхода, заложенного в определении D2T RA, разработанном рабочей группой EULAR.

Возраст и коморбидные состояния у пациентов с D2T RA

По данным литературы, в когортах пациентов с D2T RA выявляются общие паттерны. Демографические характеристики (возраст, пол) в большинстве работ оказались сопоставимыми с контрольными группами. Напротив, в исследовании S. Takanashi и соавт. доля женщин в группе D2T RA была выше (90 против 83 %) [14]. Возраст пациентов с D2T RA не превышал таковой в группе стандартного течения РА. В трех исследованиях, выявивших возрастные различия, пациенты с D2T RA оказались либо моложе (I. Yoshii и соавт.: 62 против 67 лет; NMT; Roodenrijs и соавт.: 60 против 65 лет), либо РА дебютировал в более молодом возрасте (NMT. Roodenrijs и соавт.: 42 против 48 лет; L. Leon и соавт.: 46 против 56 лет) [15–17].

Пациенты с РА обладают повышенным риском развития коморбидных заболеваний, что особенно выражено у лиц с D2T RA [18–20]. К наиболее частым коморбидным состояниям относятся инфекции, остеопороз, заболевания дыхательной системы, сахарный диабет и депрессия, частично обусловленные применением иммуносупрессивных препаратов, включая глюкокортикоиды (ГК) [18, 19]. В исследовании N.M.T. Roodenrijs и соавт. у группы D2T RA чаще диагностировали интерстициальную легочную болезнь (ИЛБ; 10 против 2 %), инфекции (54 против 15 %), остеопороз (37 против 17 %), гастроинтестинальные патологии (19 против 7 %) и фибромиалгию (ФМ; 38 против 9 %) [17]. S. Takanashi и соавт. сообщили о большем числе госпитализаций в связи с инфекциями

Для установления диагноза D2T RA должны одновременно присутствовать все три критерия:

1. Пациенту проведено лечение в соответствии с рекомендациями EULAR, при этом отмечается неэффективность не менее чем двух ГИБП/тсБПВП с различными механизмами действия^а, назначенных после недостаточной эффективности БПВП^б
2. Наличие признаков активного или прогрессирующего заболевания, подтвержденных как минимум одним из следующих критериев:
 - а) умеренная или высокая активность процесса по валидированным композитным шкалам (включая подсчет пораженных суставов), например DAS 28-СОЭ >3,2 или CDAI >10;
 - б) клинические проявления (включая изменения острофазовых показателей и данные визуализации) и/или симптомы, указывающие на активность воспалительного процесса (суставные или внесуставные);
 - в) невозможность снижения дозы глюкокортикоидов (ГК) ниже 7,5 мг/сут преднизолона (или эквивалентной дозы) в связи с обострением РА;
 - г) быстрое рентгенологическое прогрессирование (с или без признаков активного воспаления^в;
 - д) контролируемое течение РА по указанным выше критериям при сохранении симптомов РА, приводящих к снижению качества жизни
3. Ревматолог и/или пациент считают, что РА плохо поддается лечению

Примечание. ^а – исключение: ограничение доступа к терапии, обусловленное социально-экономическими факторами; ^б – в случае противопоказаний к БПВП достаточным считается подтвержденная неэффективность двух и более ГИБП/тсБПВП с разными механизмами действия; ^в – быстрое рентгенологическое прогрессирование: прирост показателя модифицированной по Шарпу шкалы ван дер Хейде ≥5 баллов за 1 год; CDAI (Clinical Disease Activity Index) – индекс клинической активности заболевания; DAS 28 (Disease Activity Score 28) – СОЭ – индекс активности заболевания, оценивающий 28 суставов с использованием СОЭ.

(22 против 5 %) и заболеваниями дыхательной системы (23 против 12 %) в группе D2T RA, а также о более высоком индексе коморбидности ревматических заболеваний (ИКРЗ: 1,1 против 0,8) [14]. Аналогичные данные представлены в исследовании I. Yoshii и соавт. (ИКРЗ: 4,4 против 3,5) [16].

По данным исследований R. Watanabe и соавт. и L. Leon и соавт., посвященных выявлению предикторов D2T RA, у пациентов, впоследствии перешедших в категорию D2T, на первичном приеме чаще встречались сопутствующие легочные (34 против 19 %) или неврологические заболевания (9 против 3 %) [21], а также дислипидемия (29 против 14 %) и патология печени (6 против 1 %) [15]. Кроме того, у пациентов с D2T RA возрастает вероятность формирования коморбидных состояний, связанных с неконтролируемым воспалением, главным образом сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19].

Несмотря на вариабельность конкретных коморбидностей в разных исследованиях, их роль как фактора, осложняющего течение РА, не вызывает сомнений. Сопутствующие заболевания влияют на прогноз через множественные механизмы: ограничивают выбор терапии, усиливают

системное воспаление, снижают приверженность лечению. Это подтверждает рекомендацию EULAR2022 о необходимости оптимизации коморбидных состояний в стратегии управления D2T РА [6]. Особую важность приобретают ранняя диагностика и коррекция таких «драйверов» D2T-статуса, как ИЛБ, сердечно-сосудистые патологии и метаболические нарушения, что может предотвратить прогрессирование заболевания в D2T РА [22].

Роль СЭС в развитии и течении D2T РА

Следует отметить, что низкий СЭС ассоциирован с более быстрым функциональным ухудшением [23]. Пациенты с низким СЭС демонстрируют худшие исходы независимо от наличия коморбидностей [17, 24]. Согласно данным S. Ochi и соавт., экономические причины стали основанием для досрочного прекращения терапии ГИБП/тсБПВП у 38 % пациентов с РА, тогда как нежелательные явления обусловили отмену препарата лишь у 20 % [25]. По данным S. Hecquet и соавт., лица с низким доходом по профессиональному признаку преобладали в группе D2T РА (60 против 47 %) [26].

Таким образом, оптимизация лечения пациентов с D2T РА должна включать адресную поддержку в образовательной, социальной и финансовой сферах, а также коррекцию образа жизни и сопутствующих заболеваний для снижения бремени заболевания в социально уязвимых группах. Следовательно, оценка как медицинских, так и социальных факторов должна являться неотъемлемой частью стратегии ведения пациентов с РА и прогнозирования рисков.

Боль и механизмы ее восприятия как фактор, осложняющий D2T РА

Патогенез боли при РА сложен и основан на ноцицептивном механизме, который обусловлен воспалением и структурным повреждением суставов [27]. Усиление боли может быть спровоцировано невоспалительными факторами, например, коморбидными состояниями, такими как синдром хронической усталости, ФМ и депрессия [19, 27, 28]. В упомянутом выше исследовании N.M.T. Roodenrijs и соавт. в группе D2T РА отмечалась более высокая частота депрессии (15 против 4 %) и тревожных расстройств (7 против 4 %) [17]. В другом исследовании M. Novella-Navarro и соавт. стратифицировали изучаемую когорту на три группы: D2T РА с переключением ГИБП/тсБПВП в связи с недостаточной эффективностью; D2T РА с переключением ГИБП/тсБПВП по другим причинам; не-D2T РА в ремиссии. Высокая распространенность тревоги и депрессии была выявлена в обеих D2T-подгруппах (29 и 28 % против 16 % в контрольной группе) [29]. В то же время работы A. Giollo и соавт. [30] и S. Takahashi и соавт. [14] не выявили статистически значимых различий в частоте депрессии и тревожности между группами.

Лечение воспалительной и невоспалительной боли требует принципиально разных подходов. Коррекция последней должна включать индивидуализированные немедикаментозные методы: физиотерапию, психотерапевтическое сопровождение, эрготерапию, коррекцию

массы тела и т. д. [32]. При этом важно избегать циклической замены ГИБП/тсБПВП при отсутствии признаков активного воспаления. Такая тактика позволяет предотвратить необоснованное усиление иммуносупрессивного воздействия и сосредоточиться на мультимодальных стратегиях, направленных на улучшение качества жизни пациентов с персистирующими симптомами.

Биологические факторы, обуславливающие персистирующее воспаление при D2T РА

Благодаря инновационным технологиям в настоящее время появилась возможность изучить биологические основы патофизиологической гетерогенности РА. Методами одноклеточного РНК-секвенирования, анализа поверхностных белков и гистологических данных были идентифицированы специфические клеточные подмножества, определяемые по фенотипу распространенности клеточного типа (cell-type abundance phenotypes, ФРКТ) [32]. Дополнительное исследование в новой когорте пациентов продемонстрировало, что фармакологическая терапия влияет на формирование ФРКТ: у пациентов, получавших только БПВП, наблюдалось повышенное содержание В-лимфоцитов, тогда как у пациентов, получающих ГИБП/тсБПВП, преобладал эндотелиально-фибробластно-миелоидный ФРКТ [33].

Классификация по ФРКТ нашла теоретическое обоснование в исследованиях с применением массового РНК-секвенирования [32, 34]. В исследовании, проводимом F. Hamby и соавт., оценивали ответ на тоцилизумаб (ТЦЗ) и ритуксимаб (РТМ) у пациентов с РА с неудовлетворительным ответом на БПВП и ингибиторы фактора некроза опухоли-α (иФНО-α) посредством стратификации по статусу синовиальных В-клеток. Было установлено превосходство ТЦЗ над РТМ по клинической эффективности у пациентов с низким содержанием В-клеток, определяемым в биоптатах синовиальной оболочки путем РНК-секвенирования, тогда как при высоких В-клеточных концентрациях различий не выявлено [34, 35]. Отсутствие ответа на оба препарата ассоциировалось с фибробластным ФРКТ [32].

Полученные результаты согласуются с более ранними работами других исследовательских групп. Так, на основании иммуногистохимического анализа выделены различные клеточные субпопуляции синовиальной ткани, среди которых «малоиммунный» фенотип (rauci-immune subset) коррелировал с неэффективностью иФНО-α [36]. Эта группа представляет особый интерес в контексте D2T РА с персистирующим воспалением, поскольку пациенты с «малоиммунным» синовитом демонстрируют неудовлетворительный ответ на ГИБП. Однако остается неясным, насколько широко представлены «малоиммунный» фенотип или фибробластный ФРКТ именно в когорте пациентов с D2T РА и определяется ли течение заболевания преимущественно провоспалительными фибробластами, а не иммунными клетками [37].

Для уточнения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования, которые позволят оптимизировать выбор терапии на основе молекулярных и клеточных маркеров.

Фенотипическая гетерогенность D2T РА

В ходе изучения возможных причин формирования D2T РА некоторыми исследователями была проведена стратификация групп пациентов. N.M.T. Roodenrys и соавт. выделили три подгруппы пациентов с D2T РА:

- 1) неудовлетворенность лечением и неприверженность терапии (n=17);
- 2) ассоциация с такими коморбидными состояниями, как фибромиалгия, тревожность и ожирение (n=8);
- 3) отсутствие вышеуказанных характеристик (n=27).

В подгруппе 3 отмечалась тенденция к более высокой частоте рентгенологического прогрессирования (78 против 57 и 59 % в других группах, $p=0,33$), что косвенно свидетельствует о преобладании воспалительного компонента. Эта подгруппа потенциально соответствует категории «истинно рефрактерного» D2T РА [17].

Исследуя возможность прогнозирования D2T, M. Novella-Navarro и соавт. провели стратификацию пациентов с РА по причине переключения ГИБП/тсБПВП на две группы: «неэффективность предшествующей терапии» (n=86, 70,5 %) и «иные причины» (n=36, 29,5 %), к которым относились противопоказания, непереносимость препарата, неадекватное соблюдение режима лечения и др. [29]. У пациентов из подгруппы D2T РА-«иные причины» наблюдался более продолжительный интервал между установлением диагноза РА и инициацией терапии ГИБП (в среднем 9,5 против 5,0 лет в группе «неэффективность»), а также достоверно более низкий уровень активности заболевания по индексу DAS 28 (4,9 против 5,7). Кроме того, у данной категории пациентов реже регистрировались внесуставные проявления РА (8,3 против 26,7 %) и отмечалась худшая субъективная оценка общего состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (40 против 54 мм) на момент назначения первого ГИБП/тсБПВП [29].

S. Takanashi и соавт. выделили среди 172 пациентов с D2T РА мультирезистентную подгруппу (34 %), получившую в среднем 3,9 вида ГИБП/тсБПВП и демонстрировавшую высокие показатели опросника HAQ, при этом маркеры воспаления (СРБ, СОЭ) не превышали таковые в других подгруппах [14].

Выявление пациентов с D2T РА, у которых сохраняется активное воспаление, и соответственно показана смена терапии, представляет собой клинически сложную задачу. В таких случаях ревматологу необходимо всесторонне оценить ключевые детерминанты, определяющие статус D2T РА, включая наличие персистирующего синовита.

Согласно рекомендациям EULAR по ведению пациентов с D2T РА, в диагностически неясных ситуациях целесообразно применение ультразвукового исследования (УЗИ) с целью верификации воспалительной активности [6]. Тем не менее дополнительная прогностическая и дифференциально-диагностическая ценность УЗИ в контексте D2T РА требует дальнейшей оценки в рамках проспективных клинических исследований.

Курация пациентов с D2T РА

Лечение D2T РА предполагает уточнение диагноза РА и исключение альтернативных диагнозов, оптимизацию комплаентности пациента, коррекцию сопутствующей патологии, а также применение нефармакологических методов и психологических программ [31, 38]. При несоответствии между объективными признаками и субъективными симптомами необходимо проведение дополнительных исследований для предотвращения как избыточного, так и недостаточного лечения [39, 40]. Конечная цель этого алгоритма – предотвращение или торможение развития D2T РА, поскольку данное состояние оказывает негативное влияние на пациента как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Комплексный подход целесообразно рассматривать как неотъемлемую часть стандартной терапии пациентов с РА.

Комбинированное применение БПВП на фоне терапии ГИБП/тсБПВП является рутинной практикой. При оценке стратегий лечения пациентов с D2T РА разными исследователями были получены разнородные данные. В упомянутых выше работах было выявлено снижение частоты назначения БПВП в качестве сопутствующей терапии: 71 против 86 % [30] и 74 против 82 % [17]. По данным J. Jung и соавт., у пациентов с D2T РА до подключения ГИБП/тсБПВП стандартные БПВП в целом применялись реже: метотрексат (МТ) – 86 против 95 %; сульфасалазин (ССЗ) – 30 против 40 %; лефлуномид (ЛЕФ) – 12 против 28 % [41]. В то же время R. Watanabe и соавт. и S. Hecquet и соавт. не обнаружили статистически значимых различий [21, 26], тогда как R. Garcia-Salinas и соавт. сообщили о более высокой средней дозе МТ у пациентов с D2T РА (15 против 13 мг/нед) [42]. S. Takanashi и соавт. отметили большее количество назначений разных БПВП у пациентов с D2T РА (2,5 против 1,8), а также повышенную частоту противопоказаний к МТ (27 против 16 %) [14]. В подгруппе пациентов, где сопутствующие заболевания определяли D2T-статус, только 29 % получали МТ (n=17, 1 % от общей когорты D2T РА) [14].

В нескольких исследованиях проводился анализ задержки назначения МТ после установления диагноза РА. По данным A. Giollo и соавт., у пациентов с последующим D2T РА назначение МТ с отсрочкой >3 мес наблюдалось чаще, чем в группе контроля (84 против 66 %) [30]. Напротив, L. Leon и соавт. не выявили различий во времени начала терапии БПВП после установления диагноза РА [15].

Таким образом, субоптимальная терапия БПВП, вероятно, снижает эффективность ГИБП, поскольку именно БПВП составляют основу стратегии «лечение до достижения цели». Однако полученные к настоящему времени данные разнородны и недостаточно информативны. Требуется дополнительные исследования для оценки влияния качества терапии БПВП на формирование рефрактерности к ГИБП/тсБПВП у трудных для лечения пациентов с РА.

Возможности лечения D2T РА по данным реальной клинической практики

Анализ когортных исследований свидетельствует, что D2T РА может поддаваться терапии. Например, I. Yoshii и соавт. сообщили об эффективности ГИБП/тсБПВП у 31 % пациентов с D2T РА при оценке через 12 мес от назначения нового ГИБП/тсБПВП (против 63 % в группе сравнения), причем наименьшая эффективность отмечена при применении абатацепта (АБЦ, 25 против 74 %) и ингибиторов янус-киназ (иЯК, 38 против 74 %) [16].

Напротив, по данным японского регистра, 35 % пациентов с D2T РА достигли ремиссии по CDAI через 6 мес лечения иЯК, особенно у пациентов, не получавших МТ, однако к 12 мес этот показатель снизился до 25 % [43]. Следует отметить, что авторами использовались ограниченные критерии D2T РА, а именно случаи с анамнезом неудачи двух или более ГИБП/тсБПВП. Более ранний анализ данных этого регистра показал, что применение четырех и более ГИБП/тсБПВП ассоциировалось с неэффективностью дальнейшей последовательной терапии ГИБП/тсБПВП. В то же время использование двух или более ГИБП/тсБПВП не являлось значимым предиктором будущей неэффективности терапии [25].

S. Hecquet и соавт. сообщили, что ремиссия или низкая активность заболевания по DAS 28-СОЭ у пациентов с D2T РА чаще всего достигались после лечения иЯК (n=7,53 %) и РТМ, (n=18,69 %) [26]. Несмотря на достижение низких значений DAS 28, эти пациенты по-прежнему классифицировались как D2T РА вследствие сохраняющихся клинических признаков или симптомов воспаления либо невозможности снижения дозы ГК. Этот факт подчеркивает, что при использовании упрощенных критериев D2T РА, основанных исключительно на показателях DAS 28 или CDAI и количестве примененных ГИБП/тсБПВП, может быть получено существенное расхождение в отношении понимания, был ли действительно преодолён статус D2T РА.

Имеющиеся к настоящему времени данные указывают на то, что применение ≥ 4 линий ГИБП/тсБПВП ассоциируется с неэффективностью последующей терапии [25], тогда как смена 2–3 ГИБП/тсБПВП не является предиктором рефрактерности. Это подчеркивает необходимость ранней персонализации стратегии с учетом патогенетических подтипов (например, В-клеточного или фибробластного ФРКТ) и своевременной коррекции невоспалительных компонентов симптоматики. Внедрение алгоритмов, включающих обязательную верификацию активного воспаления перед сменой ГИБП/тсБПВП, может снизить риск неоправданной иммуносупрессии и повысить шансы на достижение терапевтических целей.

В 2024 г. были опубликованы данные метаанализа 42 исследований, посвященных применению ГИБП/тсБПВП у больных D2T РА [44]. Все пациенты были стратифицированы по типу терапевтической неэффективности: неответчики на минимум два ГИБП, БПВП, БПВП в целом, МТ/иФНО- α и только иФНО- α . Авторы установили, что для пациентов с D2T РА, резистентного

к ГИБП, наиболее выраженный клинический эффект отмечался при применении иЯК и АБЦ. В подгруппе пациентов с D2T РА, рефрактерного к БПВП, наилучший результат отмечался у пациентов, получавших иЯК и ингибиторы интерлейкина-6 (иИЛ-6). В указанных группах лидировали барицитиниб в дозе 4 мг/сут и тоцилизумаб в дозе 8 мг/мес, в том числе в связи с гибкой возможностью дозирования обоих препаратов. Авторы акцентировали внимание также на РТМ как на препарат с наиболее благоприятным профилем безопасности, что является важным критерием для коморбидных пациентов [44].

Заключение

Результаты, полученные на сегодняшний день, позволяют оценить клинические характеристики D2T РА, однако значительная часть аспектов изучена недостаточно полно. В настоящее время активно разрабатываются алгоритмы анализа данных электронных медицинских карт, направленные на раннее выявление пациентов с D2T РА и идентификацию потенциально корректируемых факторов: коморбидных состояний, параметров образа жизни и социально-экономических детерминант в крупных популяциях и т.д.

Данные литературы позволяют предполагать, что статус D2T РА может быть «обратим» при адекватной терапии. В то же время остается ряд проблем, которые не решены к настоящему времени, а именно: отсутствие рандомизированных клинических исследований в популяции D2T РА, что ограничивает доказательную базу для выбора терапии; ограничение данных в отношении всего разнообразия ГИБП/тсБПВП, имеющихся в арсенале ревматолога; дефицит данных о влиянии физиотерапии, психокоррекции и социальной поддержки на D2T РА и их роли в комплексном подходе к лечению этой группы пациентов. Решение этих вопросов остается задачей будущих исследований.

Резюмируя, холистический подход к лечению пациентов с D2T РА направлен на предотвращение прогрессирования заболевания до поздней стадии. Решение этой задачи требует интеграции мультифакторной оценки (включая молекулярные, иммунологические и социально-психологические параметры) в клиническую практику. Системный анализ всех компонентов D2T РА позволит перейти от эмпирической терапии к целевым стратегиям, которые позволят изменить прогноз для этой клинически сложной категории пациентов, а внедрение и адаптация алгоритмов искусственного интеллекта станет основой для формирования персонализированной парадигмы управления РА в будущем.

Список литературы / References

1. Aletaha D., Smolen J. S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018; (320): 1360–1372. DOI: 10.1001/jama.2018.13103
2. Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bergstra S. A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; (82): 3–18. DOI: 10.1136/ard-2022-223356
3. Buch M. H., Eyre S., McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021; (17): 17–33. DOI: 10.1038/s41584-020-00541-7

4. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020; (79): 685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
5. Roodenrys N.M.T., Welsing P.M.J., van Roon J. et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022; (61): 3552–3566. DOI: 10.1093/rheumatology/keac114
6. Nagy G., Roodenrys N.M., Welsing P.M. et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021; (80): 31–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
7. Roodenrys N.M.T., de Hair M.J.H., van der Goes M.C., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J., van der Heijde D., Aletaha D., Dougados M., Hrych K.L., McInnes I.B. et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis*. 2018; (77): 1705–1709. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213687
8. Kearsley-Fleet L., Davies R., De Cock D., Watson K.D., Lunt M., Buch M.H., Isaacs J.D., Hrych K.L. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; (77): 1405–1412. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213378
9. de Hair M.J.H., Jacobs J.W.G., Schoneveld J.L.M., van Laar J.M. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; (57): 1135–1144. DOI: 10.1093/rheumatology/kex349
10. Klatzmann D., Abbas A.K. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015; (15): 283–294. DOI: 10.1038/nri3823
11. Herman S., Zurgil N., Machlav S., Shinberg A., Langevitz P., Ehrenfeld M., Deutsch M. Distinct effects of anti-tumor necrosis factor combined therapy on TH1/TH2 balance in rheumatoid arthritis patients. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; (18): 1077–1082. DOI: 10.1128/CVI.00061-11
12. Roelleveld D.M., Koenders M.I. The role of the Th17 cytokines IL-17 and IL-22 in rheumatoid arthritis pathogenesis and developments in cytokine immunotherapy. *Cytokine*. 2015; (74): 101–107. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.10.006
13. Chaplin H., Bosworth A., Simpson C. et al. Refractory inflammatory arthritis definition and model generated through patient and multi-disciplinary professional modified delphi process. *PLoS One*. 2023; (18): e0289760. DOI: 10.1371/journal.pone.0289760. eCollection 2023
14. Takanashi S., Kaneko Y., Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021; (60): S247–S256. DOI: 10.1093/rheumatology/keab209
15. Leon L., Madrid-Garcia A., Lopez-Viejo P. et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis (D2TRA): clinical issues at early stages of disease. *RMD Open*. 2023; (9): e002842. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002842
16. Yoshii I., Sawada N., Chijiwa T. Clinical characteristics and variants that predict prognosis of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022; (42): 1947–1954. DOI: 10.1007/s00296-022-05124-1
17. Roodenrys N.M.T., van der Goes M.C., Welsing P.M.J. et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021; (60): 3778–3788. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa860
18. Nikiforou E., Nash P. Comorbidities in RA: bringing them to the limelight. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023; (62): S1235–S1236. DOI: 10.1093/rheumatology/kead487
19. Dey M., Nagy G., Nikiforou E. Comorbidities and extra-articular manifestations in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: different sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023; (62): 1773–1779. DOI: 10.1093/rheumatology/keac584
20. Kronzer V.L., Crowson C.S., Sparks J.A., Myasoedova E., Davis J.M. Comorbidities as risk factors for rheumatoid arthritis and their accrual after diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2019; (94): 2488–2498. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.08.010
21. Watanabe R., Hashimoto M., Murata K. et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunological Medicine*. 2022; (45): 35–44. DOI: 10.1080/25785826.2021.1928383
22. Stouten V., Westhovens R., De Cock D. et al. Having a co-morbidity predicts worse outcome in early rheumatoid arthritis despite intensive treatment: a post hoc evaluation of the pragmatic randomized controlled CareRA trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021; (60): 3699–3708. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa841
23. Izadi Z., Li J., Evans M. et al. Socioeconomic disparities in functional status in a national sample of patients with rheumatoid arthritis. *JAMA Netw Open*. 2021; (4): e2119400. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19400
24. Busby A.D., Watson J., Pratt A.G. et al. Predictors of poor function in RA based on two prospective UK inception cohorts. Do comorbidities matter? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022; (61): 1563–1569. DOI: 10.1093/rheumatology/keab598
25. 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): 86–96. DOI: 10.55563/clinexpheumatol/g33i05
26. Hecquet S., Combier A., Steeland A. et al. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in a French single-centre hospital. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023; (62): 3866–3874. DOI: 10.1093/rheumatology/kead143
27. Zhang A., Lee Y.C. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization. *Curr Osteoporos Rep*. 2018; (16): 603–610. DOI: 10.1007/s11914-018-0473-5
28. Stefanov K., Al-Wasity S., Parkinson J.T. et al. Brain mapping inflammatory-arthritis-related fatigue in the pursuit of novel therapeutics. *Lancet Rheumatol*. 2023; (5): e99–e109. DOI: 10.1016/S2665-9913 (23) 00007-3
29. Novella-Navarro M., Ruiz-Esquivel V., Torres-Ortiz G. et al. A paradigm of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: subtypes and early identification. *Clin Exp Rheumatol*. 2023; (41): 1114–1119. DOI: 10.55563/clinexpheumatol/7mscc
30. Giollo A., Zen M., Larosa M. et al. Early characterization of difficult-to-treat rheumatoid arthritis by suboptimal initial management: a multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023; (62): 2083–2089. DOI: 10.1093/rheumatology/keac563
31. Roodenrys N.M.T., Hamar A., Kedves M. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021; (7): e001512. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001512
32. Zhang F., Jonsson A.H., Nathan A. Accelerating Medicines Partnership: RA/SLE Network et al. Deconstruction of rheumatoid arthritis synovium defines inflammatory subtypes. *Nature*. 2023; (623): 616–624. DOI: 10.1038/s41586-023-06708-y
33. Weisenfeld D., Zhang F., Donlin L. Accelerating Medicines Partnership Program: RA/SLE Network et al. Associations between rheumatoid arthritis clinical factors with synovial cell types and states. *Arthritis Rheumatol*. 2024; (76): 356–362. DOI: 10.1002/art.42726
34. Humby F., Durez P., Buch M.H. R4RA collaborative group et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; (397): 305–317. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 32341-2
35. Rivellese F., Surace A.E.A., Goldmann K. R4RA collaborative group et al. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med*. 2022; (28): 1256–1268. DOI: 10.1038/s41591-022-01789-0
36. Nerviani A., Di Cicco M., Mahto A. et al. A pauci-immune synovial pathology predicts inadequate response to TNF- α blockade in rheumatoid arthritis patients. *Front Immunol*. 2020; (11): 845. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00845. eCollection 2020
37. Croft A.P., Campos J., Jansen K. et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature*. 2019; (570): 246–251. DOI: 10.1038/s41586-019-1263-7
38. Roodenrys N.M.T., van der Goes M.C., Welsing P.M.J. et al. Non-adherence in difficult-to-treat rheumatoid arthritis from the perspectives of patients and rheumatologists: a concept mapping study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021; (60): S105–S116. DOI: 10.1093/rheumatology/keab130
39. Roodenrys N.M.T., Kedves M., Hamar A. et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021; (7): e001511. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001511
40. Doumen M., Stouten V., Pazmino S. et al. Patient–physician discordance impairs outcomes in early rheumatoid arthritis through less consistent treat-to-target implementation. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023. Epub ahead of print. DOI: 10.1093/rheumatology/kead694
41. Jung J., Lee E., 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): 174. DOI: 10.1186/s13075-023-03165-w
42. Garcia-Salinas R., Sanchez-Prado E., Mareco J. et al. Difficult to treat rheumatoid arthritis in a comprehensive evaluation program: frequency according to different objective evaluations. *Rheumatol Int*. 2023; (43): 1821–1828. DOI: 10.1007/s00296-023-05349-8
43. Ochi S., Sonomoto K., Nakayama S., Tanaka Y. Preferable outcome of janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST registry. *Arthritis Res Ther*. 2022; (24): 61. DOI: 10.1186/s13075-022-02744-7
44. Su Q.Y., Luo J., Zhang Y., Li Q., Jiang Z.Q., Wen Z.R., Wang Y.Y., Shi M.R., Zhang S.X. Efficacy and safety of current therapies for difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Transl Med*. 2024; (22): 795. DOI: 10.1186/s12967-024-05569-x

Статья поступила / Received 14.10.2025

Получена после рецензирования / Revised 15.10.2025

Принята к публикации / Accepted 18.10.2025

Сведения об авторах

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и коморбидных инфекций. ORCID: 0000-0002-1833-5357
Белов Борис Сергеевич, д.м.н., проф., руководитель лаборатории вакцинопрофилактики и коморбидных инфекций. ORCID: 0000-0001-7091-2054
Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и коморбидных инфекций. ORCID: 0000-0002-0928-3911

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Аронова Евгения Сергеевна. E-mail: eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Проблема труднолечимого ревматоидного артрита в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит*. 2025; (28): 28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-28-33>

About authors

Aronova Evgeniya S., PhD Med, researcher at Laboratory of Vaccine Prevention and Comorbid Infections. ORCID: 0000-0002-1833-5357
Belov Boris S., DM Sci (habil.), professor, head of the Laboratory of Vaccine Prevention and Comorbid Infections. ORCID: 0000-0001-7091-2054
Gridneva Galina I., PhD Med, researcher at Laboratory of Vaccine Prevention and Comorbid Infections. ORCID: 0000-0002-0928-3911

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Aronova Evgenia S. E-mail: eugpoz@mail.ru

For citation: Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I. The problem of difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Medical alphabet*. 2025; (28): 28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-28-33>