

ТРУДНОЛЕЧИМЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ПРЕДИКТОРЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ (АНАЛИЗ ДАННЫХ МОСКОВСКОГО ЕДИНОГО РЕГИСТРА АРТРИТОВ)

Е.В. Жилиев¹⁻³, Г.В. Лукина^{4,5}, Е.Н. Кольцова⁴, Е.И. Шмидт⁶, К.А. Лыткина⁷, И.В. Пожаров^{3,8}

¹АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, Баррикадная, 2/1;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 34а;

⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 117049 Москва, Ленинский просп., 8;

⁷ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 129336 Москва, ул. Стартовая, 4;

⁸ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Евгений Валерьевич Жилиев zhilyayev@mail.ru

Цель исследования – выявление факторов, связанных с возникновением состояния труднолечимости ревматоидного артрита (РА), отражающих особенности как пациента и его заболевания, так и предшествовавшего лечения.

Материалы и методы. В анализ включены данные пациентов с РА из Московского единого регистра артритов (МЕРА). Все они получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). До этого все пациенты получали лечение тсБПВП. В группу труднолечимых включались пациенты, попытки лечения которых первыми 2 классами препаратов ГИБП/тсБПВП не были успешными и их продолжили. К нетруднолечимым отнесены пациенты, у которых попытка лечения ГИБП/тсБПВП 1-го или 2-го по счету класса препаратов оказалась эффективной и лечение соответствующим препаратом продолжалось не менее 2 лет. Все остальные случаи были исключены из анализа. Исследованы различия между 2 группами пациентов по демографическим, антропометрическим показателям, а также параметрам, описывающим особенности заболевания, клинические проявления дебюта и дальнейшего течения заболевания. Из показателей, продемонстрировавших значимые различия между группами, в рамках множественной линейно-регрессионной модели путем прямого пошагового отбора были выделены значимые независимые предикторы труднолечимости. Данные о лечении исследовались в рамках многофакторной линейно-логистической модели с включенными отобранными значимыми независимыми предикторами достижения состояния труднолечимости (резистентности к лечению).

Результаты. В исследование включены 1044 пациента, из которых 112 (10,7 %) пациентов отнесены к группе труднолечимых. В качестве значимых независимых предикторов резистентности к лечению выделены: сообщения пациентов о повышении температуры тела (более 38 °С) в дебюте заболевания ($p < 0,001$) и припухании кистей в течение заболевания ($p = 0,033$), наличие ревматоидных узелков ($p = 0,022$), а также относительно короткое время от появления боли в суставах до обращения к врачу ($p = 0,021$). Обнаружена значимая связь между применением в качестве препаратов первой линии ГИБП/тсБПВП и последующим отнесением пациента к категории труднолечимых ($p = 0,013$). При этом у пациентов, получавших в первой линии таргетной терапии тофацитиниб или ритуксимаб, риск последующей труднолечимости был значительно меньше, чем у получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО): относительный риск (ОР) 0,017, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,04–0,72 и ОР 0,47, 95 % ДИ 0,22–0,98 соответственно. При анализе второй линии таргетной терапии обнаружилось значимое преимущество этанерцепта перед некоторыми другими классами ГИБП/тсБПВП в отношении риска последующей труднолечимости. Так, для других препаратов класса иФНО ОР составил 2,48 (95 % ДИ 1,13–5,44, $p = 0,023$), для абатацепта – 3,15 (95 % ДИ 1,488–6,68, $p = 0,003$) и для тоцилизумаба – 2,57 (95 % ДИ 1,03–6,40, $p = 0,043$).

Заключение. Анализ данных регистра пациентов в условиях реальной клинической практики позволил выделить пациентов, достаточно точно соответствующих критериям Европейского альянса ассоциаций ревматологов трудно-лечимого РА и точно им не соответствующих. При сравнительном анализе групп выявлены предикторы отнесения пациента к труднолечимым. На основании перечисленных признаков может быть выделена группа высокого риска резистентности к лечению ГИБП/тсБПВП. Полученные результаты дают основания к предпочтительному применению у таких пациентов на первой линии лечения тофацитиниба или, возможно, других ингибиторов янус-киназы, а на второй линии – этанерцепта.

Ключевые слова: труднолечимый ревматоидный артрит, предиктор, ингибитор фактора некроза опухоли, этанерцепт, абатацепт, ингибитор янус-киназы, JAK-киназы, ритуксимаб, ингибитор интерлейкина-6, когортное исследование, реальная клиническая практика

Для цитирования: Жилиев Е.В., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н. и др. Труднолечимый ревматоидный артрит: предикторы и возможности предупреждения (анализ данных Московского единого регистра артритов). Клиницист 2024;18(4):27–36. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K726>

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: predictors and prevention possibilities (analysis of the Moscow unified register of arthritis data)

E. V. Zhilyaev^{1–3}, G. V. Lukina^{4,5}, E. N. Koltsova⁴, E. I. Schmidt⁶, K. A. Lytkina⁷, I. V. Pozharov^{3,8}

¹European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁶N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

⁷War Veterans Hospital No. 3, Moscow Department of Health; 4 Startovaya St., 129336 Moscow, Russia;

⁸M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Evgeny Valeryevich Zhilyaev zhilyayevev@mail.ru

Aim. To search for factors associated with the occurrence of a difficult-to-treat state, reflecting the characteristics of both the patient and his disease, as well as preceding treatment.

Materials and methods. The analysis includes data of patients with rheumatoid arthritis (RA) from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR). All included patients received biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs) and/or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs). Prior to this, all patients were treated with tsDMARDs. The group of difficult-to-treat patients included persons in whom attempts to treat bDMARDs/tsDMARDs with the first two classes of drugs were not successful, and attempts to use bDMARDs/tsDMARDs were continued. Patients in whom an attempt to treat bDMARDs/tsDMARDs of the first or second class proved effective and treatment with the appropriate drug lasted at least 2 years are not difficult-to-treat. All other cases were excluded from the analysis. The differences between the two groups were studied according to various indicators, including demographic, anthropometric, indicators describing the features of the disease, clinical manifestations of the onset and further course of the disease. From the indicators that demonstrated significant differences between the groups, significant independent predictors of difficult-to-treat state were identified within the linear-logistic regression model by forward stepwise selection. Data describing preceding treatment were analyzed within the framework of a multifactorial linear logistic model with included selected independent predictors of achieving difficult-to-treat state (resistance to treatment).

Results. In the study were included 1044 patients, including 112 patients (10.7 %) were classified as difficult-to-treat. As significant independent predictors of treatment resistance, the following were identified: a patient's message about an increase in body temperature at the onset of the disease of more than 38°C ($p < 0.001$); a patient's message about swelling of the hands during the disease ($p = 0.033$); the presence of rheumatoid nodules ($p = 0.022$); a relatively short time since the appearance of joint pain till contacting a doctor ($p = 0.021$). A significant relationship was found between bDMARD/tsDMARD used as first-line drug and the subsequent categorization of the patient as difficult-to-treat ($p = 0.013$). In patients receiving tofacitinib or rituximab in the first line of targeted therapy, the risk of subsequent treatment resistance was significantly lower than in patients receiving tumor necrosis factor inhibitors (tFNi): relative risk (RR) 0.017, 95 % confidence interval (CI) 0.04–0.72 and RR 0.47, 95 % CI 0.22–0.98, respectively. The analysis of the second line of targeted therapy revealed a significant advantage of etanercept over some other classes of bDMARDs/tsDMARDs

in terms of the risk of subsequent treatment resistance. Thus, RR for other drugs of the iFNO class was 2.48 (95 % CI 1.13–5.44, $p = 0.023$); for abatacept – 3.15 (95 % CI 1.488–6.68, $p = 0.003$), and for tocilizumab – 2.57 (95 % CI 1.03–6.40; $p = 0.043$).

Conclusion. The analysis of data from the registry of patients who were in real clinical practice made it possible to identify patients who accurately meet criteria of the European Alliance of Associations for Rheumatology for difficult-to-treat RA and patients who exactly do not meet them. A comparative analysis of the groups revealed predictors of following classifying the patient as difficult-to-treat. Based on the listed signs, high-risk groups of resistance to treatment with bDMARDs/tsDMARDs can be identified. The results obtained give grounds for the preferred use in such patients on the first line of treatment of tofacitinib or, possibly, other JAK kinase inhibitors, and on the second line of etanercept.

Keywords: difficult-to-treat rheumatoid arthritis, predictor, tumor necrosis factor inhibitor, etanercept, abatacept, JAK kinase inhibitor, rituximab; interleukin-6 inhibitor; cohort study; real clinical practice

For citation: Zhilyaev E.V., Lukina G.V., Koltsova E.N. et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: predictors and prevention possibilities (analysis of the Moscow unified register of arthritis data). Klinitsist = The Clinician 2024;18(4): 27–36. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K726>

Введение

Эффективность лечения ревматоидного артрита (РА) в последние два десятилетия значительно возросла. Во многом это связано с развитием концепции лечения до цели (treat-to-target), подразумевающей планомерное наращивание интенсивности противовоспалительной терапии до достижения ремиссии или, при невозможности, низкой активности заболевания в сочетании с тщательным контролем результатов лечения и активности заболевания. Другим фактором, позволившим повысить успешность лечения, стало широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). Их применение позволило добиваться ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов, не ответивших на лечение традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Однако даже в настоящее время остается значительная доля больных, у которых целей лечения (ремиссии или низкой активности болезни) не удается достичь, несмотря на применение и БПВП, и ГИБП и тсБПВП. Осознание необходимости разработки специфических подходов к лечебной тактике у таких пациентов привело к формированию понятия «труднолечимый ревматоидный артрит». К нему были отнесены случаи, когда заболевание лечилось в соответствии с действующими рекомендациями Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и при этом (после неудачной терапии БПВП) отмечалась неудача при применении 2 и более препаратов ГИБП или тсБПВП (с различными механизмами действия). Кроме того, у таких больных должны наблюдаться признаки, указывающие на активное и/или прогрессирующее заболевание. И в качестве третьего обязательного условия признания случая труднолечимым требуется соответствующее мнение ревматолога и/или пациента [1].

Определение понятия труднолечимого РА позволило скоординировать усилия по изучению данной проблемы, оценить ее распространенность и начать вырабатывать тактические подходы к ее преодолению [2].

Цель исследования — выявление факторов, связанных с возникновением состояния труднолечимости, отражающих особенности как пациента и его заболевания, так и предшествовавшего лечения.

Материалы и методы

Проанализированы данные пациентов с РА из Московского единого регистра артритов (МЕРА). В Регистр включаются пациенты, которые:

- соответствуют критериям РА Американской ассоциации ревматизма (Arthritis and Rheumatism Associates, ARA) 1987 г. или Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR)/Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) 2010 г.;
- получают ГИБП или тсБПВП в счет бюджетных средств;
- проживают в Москве;
- подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Эпизод лечения ГИБП или тсБПВП считали успешным, если лечение препаратом продолжалось не менее 24 мес и на фоне лечения препаратом было подтверждено достижение низкой активности или ремиссии заболевания по индексу активности заболевания в 28 суставах (Disease Activity Score in 28 joints, DAS28) (С-реактивный белок, СРБ) или клиническому индексу активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI), а также эпизоды, когда лечение было прекращено до 24 мес вследствие достижения стойкой ремиссии РА. Эпизод лечения считали неуспешным, если препарат был отменен в течение 12 мес с момента начала применения по причине неэффективности или

нежелательных явлений. Остальные эпизоды лечения рассматривались как случаи с неуточненной эффективностью.

В группу труднолечимых в рамках настоящего анализа включены пациенты, у которых попытки лечения ГИБП/тсБПВП первыми 2 классами препаратов были unsuccessful и были продолжены. В группу нетруднолечимых отнесены больные РА, у которых попытка лечения ГИБП/тсБПВП 1-го или 2-го по счету класса оказалась эффективной. Все остальные случаи были исключены из анализа.

Статистический анализ

Однофакторные связи различных показателей с достижением состояния труднолечимости оценивались с помощью χ^2 -критерия и точного критерия Фишера (качественные и порядковые показатели) или с помощью робастного критерия сравнения средних Уэлча. Значимые независимые предикторы достижения состояния труднолечимости, характеризующие пациента и его заболевание, выделялись путем прямого пошагового отбора переменных в рамках многофакторной линейно-логистической модели из числа показателей, продемонстрировавших значимую однофакторную связь с состоянием труднолечимости. Данные о лечении исследовались в рамках многофакторной линейно-логистической модели с включенными отобранными значимыми независимыми предикторами достижения состояния труднолечимости.

Результаты

Характеристика обследованных больных

В исследование включены 1044 пациента, средний возраст которых составил $55,0 \pm 12,8$ года. В группе преобладали женщины (88,4 %). В качестве труднолечимых были расценены 112 (10,7 %) пациентов (95 % доверительный интервал (ДИ) 8,85–12,6 %), 65 пациентов не были включены в анализ ввиду невозможности отнести их ни к труднолечимыми, ни к нетруднолечимым в соответствии с использовавшимися в настоящем исследовании критериями. Препараты, применяемые в рамках первой и второй линий таргетной терапии, представлены на рис. 1. Следует отметить, что из ингибиторов янус-киназ (иJAKк) применялся только тофацитиниб, а из ингибиторов интерлейкина-6 (иИЛ-6) — почти исключительно тоцилизумаб. Класс анти-В-клеточных препаратов был представлен ритуксимабом, а блокаторов межклеточного взаимодействия — абатацептом. Из класса ингибиторов фактора некроза опухоли (иФНО) применялись все зарегистрированные препараты (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол и этанерцепт).

Предикторы труднолечимости

В процессе исследования однофакторных связей между различными характеристиками пациента и осо-

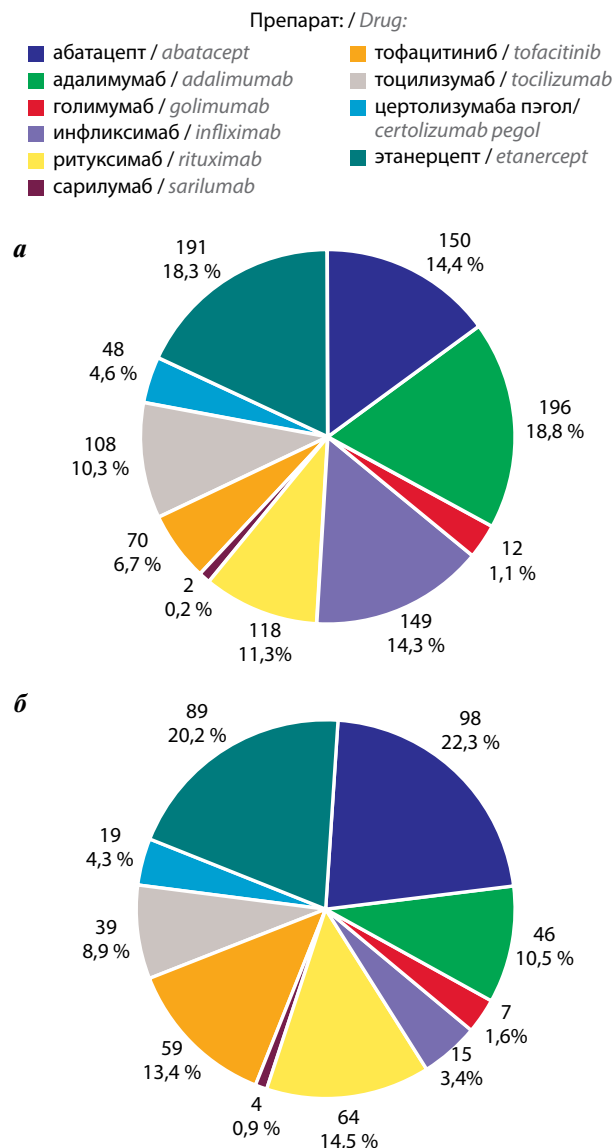


Рис. 1. Генно-инженерные и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, использовавшиеся в изучаемой популяции на первой (а) и второй (б) линиях таргетной терапии, n (%)
Fig. 1. Genetically engineered and targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs used in the studied population on the first (a) and second (b) lines of targeted therapy, n (%)

бенностями протекания у него РА выявлены следующие показатели, продемонстрировавшие статистически значимые ассоциации:

- активность заболевания на момент включения пациента в Регистр, социальное положение, статус курения;
- сообщение пациентом о повышении температуры тела в начале и в течение заболевания, припухании суставов кистей, общей слабости, болях в области копчика в течение заболевания;
- продолжительность периодов от появления боли в суставах до обращения к врачу и до установки диагноза РА (по сообщениям пациента), наличие ревматоидных узелков (на момент включения

в Регистр) и сопутствующего заболевания щитовидной железы (табл. 1 и 2).

Путем прямого пошагового отбора переменных из приведенных показателей сформирована линейно-логистическая модель, в соответствии с которой значимыми независимыми предикторами развития состояния труднолечимости можно считать:

- сообщение пациента о повышении температуры тела более 38 °С в дебюте заболевания;
- сообщение пациента о припухании кистей в течение заболевания;
- наличие ревматоидных узелков;
- относительно короткое время от появления боли в суставах до обращения к врачу.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Comparative characteristics of the patients included in the study

Показатель Indicator		Пациенты Patients			Значение <i>p</i> Value <i>p</i>
		нетруднолечимые not difficult to treat	труднолечимые difficult to treat	все all	
		<i>n</i> = 932	<i>n</i> = 112	<i>n</i> = 1044	
Возраст, лет (M ± SD) Age, years (M ± SD)		55,1 ± 12,8	54,6 ± 12,81	55,0 ± 12,8	>0,05
Женский пол, <i>n</i> (%) Female gender, <i>n</i> (%)		787 (84,4)	94 (83,9)	881 (84,4)	>0,05
ИМТ, кг/м² (M ± SD) BMI, kg/m² (M ± SD)		26,33 ± 6,36	26,43 ± 5,56	26,34 ± 6,27	>0,05
Возраст начала болезни, лет (M ± SD) Age of disease onset, years (M ± SD)		42,13 ± 15,14	41,70 ± 14,85	42,08 ± 15,11	>0,05
Серопозитивные*, <i>n</i> (%) Seropositive*, <i>n</i> (%)		748 (80,3)	91 (81,3)	839 (80,4)	>0,05
АЦЦП*, <i>n</i> (%) ADC*, <i>n</i> (%)	Не выявлено Not detected	85 (9,1)	11 (9,8)	96 (9,2)	>0,05
	Выявлено Revealed	390 (41,8)	56 (50,0)	446 (42,7)	
	Не исследовано Not investigated	457 (49,0)	45 (40,2)	496 (47,5)	
Клиническая стадия*, <i>n</i> (%) Clinical stage*, <i>n</i> (%)	Очень ранняя Very early	217 (24,5)	23 (21,3)	240 (24,2)	>0,05
	Ранняя Early	205 (23,2)	28 (25,9)	233 (23,5)	
	Развернутая Expanded	344 (38,9)	38 (35,2)	382 (38,5)	
	Поздняя Late	118 (13,3)	19 (17,6)	137 (13,8)	
Эрозии*, <i>n</i> (%) Erosion*, <i>n</i> (%)	Эрозивный Erosive	503 (54,0)	63 (56,3)	566 (54,2)	>0,05
	Неэрозивный Non-corrosive	203 (21,8)	31 (27,7)	234 (22,4)	
	Нет данных No data available	226 (24,2)	18 (16,1)	244 (23,4)	
Активность**, <i>n</i> (%) Activity**, <i>n</i> (%)	Низкая Low	36 (4,2)	2 (1,9)	38 (3,9)	0,007
	Умеренная Moderate	342 (39,4)	58 (55,2)	400 (41,2)	
	Высокая High	489 (56,4)	45 (42,9)	534 (54,9)	

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Indicator		Пациенты Patients			Значение <i>p</i> Value <i>p</i>
		нетруднолечимые not difficult to treat	труднолечимые difficult to treat	все all	
		<i>n</i> = 932	<i>n</i> = 112	<i>n</i> = 1044	
Социальное положение*, <i>n</i> (%) Social status*, <i>n</i> (%)	Работает/служит Works/serves	229 (24,6)	22 (19,6)	251 (24,0)	0,01
	Не работает Does not work	208 (22,3)	29 (25,9)	237 (22,7)	
	Пенсионер Retired people	458 (49,1)	55 (49,1)	513 (49,1)	
	Учащийся Student	18 (1,9)	3 (2,7)	21 (2,0)	
	Нет данных No data available	19 (2,0)	3 (2,7)	22 (1,7)	
Курение*, <i>n</i> (%) Smoking*, <i>n</i> (%)	Курил(а) раньше Smoked before	84 (9,0)	20 (17,9)	104 (10,0)	0,013
	Курит Smokes	116 (12,4)	17 (15,2)	133 (12,7)	
	Не курил(а) Did not smoke	732 (78,5)	75 (67,0)	636 (60,9)	
Лечение метотрексатом*, <i>n</i> (%) Treatment with methotrexate*, <i>n</i> (%)		506 (54,3)	54 (48,2)	560 (53,7)	>0,05
Прием глюкокортикоидов*, <i>n</i> (%) Taking glucocorticoids*, <i>n</i> (%)		590 (63,2)	76 (67,9)	666 (63,7)	>0,05

*Показатели оценены на момент включения в Регистр.

**Активность по DAS28 (С-реактивный белок) при включении в Регистр.

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, $M \pm SD$ (mean \pm standard deviation) — среднее \pm стандартное отклонение.

*The indicators are estimated at the time of inclusion in the Register.

**DAS28 (C-reactive protein) activity when included in the Register.

Note. BMI — a body mass index, ADC — an antibody to cyclic citrullinated peptide, $M \pm SD$ (mean \pm standard deviation) — mean \pm standard deviation.

Связь указанных показателей с отнесением пациента к труднолечимым представлена в табл. 3.

Влияние предшествовавшей терапии

Связь между отнесением пациента к труднолечимым и назначением таргетных препаратов, использовавшихся на первой и второй линиях лечения, была изучена в рамках описанной линейно-логистической модели. Обнаружена значимая связь между ГИБП/тсБПВП, использованными в качестве препаратов первой линии, и последующим отнесением пациента к категории труднолечимых ($p = 0,013$). При этом выявлены значимые различия в риске отнесения к труднолечимым между некоторыми классами иФНО (табл. 4). Так, если в качестве препарата первой линии использовался иЯКк (тофацитиниб), относительный риск (ОР) последующей труднолечимости составлял 0,17 (95 % ДИ

0,04–0,72). Также значимым было отличие риска при использовании в первой линии анти-В-клеточного препарата ритуксимаба. В сравнении с иФНО ОР составил 0,47 (95 % ДИ 0,22–0,98).

Анализ лечения второй линии проведен у 440 пациентов (в том числе у 112 отнесенных к труднолечимым и 328 — к нетруднолечимым) ввиду того, что у части нетруднолечимых пациентов уже 1-я попытка таргетной терапии была успешной и лечения второй линии они не получали. Значимой связи риска последующего отнесения пациента к категории труднолечимых с использованным классом препаратов не выявили. Однако обнаружено существенное различие рисков последующей труднолечимости между блокатором межклеточного взаимодействия абатацептом и иФНО (см. табл. 4). Для абатацепта ОР составил 1,90 (95 % ДИ 1,08–3,34, $p = 0,027$).

Таблица 2. Показатели, продемонстрировавшие значимую однофакторную связь с состоянием труднолечимости

Table 2. Indicators that demonstrated a significant one-factor relationship with the state of intractable

Показатель Indicator		Пациенты Patients			Значение <i>p</i> Value <i>p</i>
		нетруднолечимые not difficult to treat	труднолечимые difficult to treat	все all	
		<i>n</i> = 932	<i>n</i> = 112	<i>n</i> = 1044	
Повышение температуры тела в дебюте заболевания*, <i>n</i> (%) An increase in body temperature at the onset of the disease*, <i>n</i> (%)	Не было Did not have	553 (59,3)	56 (50,0)	609 (58,3)	<0,001
	До 38 °C Up to 38 °C	298 (32,0)	33 (29,5)	331 (31,7)	
	Выше 38 °C Higher to 38 °C	81 (8,7)	23 (20,5)	104 (10,0)	
Повышение температуры тела в течение заболевания*, <i>n</i> (%) An increase in body temperature during the course of the disease*, <i>n</i> (%)	Не было Did not have	527 (56,5)	49 (43,8 %)	576 (55,2)	0,002
	До 38 °C Up to 38 °C	314 (33,7)	41 (36,6)	355 (34,0)	
	Выше 38 °C Higher to 38 °C	91 (9,8)	22 (19,6)	113 (10,8)	
Припухание суставов кистей в течение заболевания*, <i>n</i> (%) Swelling of the joints of the hands during the disease*, <i>n</i> (%)		754 (80,9)	100 (89,3)	854 (81,8)	0,028
Общая слабость в течение заболевания*, <i>n</i> (%) General weakness during the course of the disease*, <i>n</i> (%)		633 (67,9)	87 (77,7)	720 (69,0)	0,04
Боли в копчике в течение заболевания*, <i>n</i> (%) Pain in the coccyx during the disease*, <i>n</i> (%)		61 (6,5)	14 (12,5)	75 (7,2)	0,034
Время от появления боли в суставах до обращения к врачу, лет (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Time from the onset of joint pain to medical treatment, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)		1,10 ± 3,49	0,40 ± 0,91	1,03 ± 3,31	0,001
Время от появления боли в суставах до установления диагноза, лет (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Time from onset of joint pain to diagnosis, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)		2,43 ± 5,26	1,55 ± 3,24	2,33 ± 5,08	0,015
Наличие ревматоидных узелков, <i>n</i> (%) The presence of rheumatoid nodules, <i>n</i> (%)		177 (19,0)	31 (27,7)	208 (19,9)	0,034
Сопутствующее заболевание щитовидной железы, <i>n</i> (%) Concomitant thyroid disease, <i>n</i> (%)		263 (28,2)	19 (17,0)	282 (27,0)	0,033

*Показатели, оцененные на основании анкетного опроса пациента при включении в Регистр.

Примечание. *M* ± *SD* (mean ± standard deviation) — среднее ± стандартное отклонение.

*Indicators estimated on the basis of the patient's questionnaire upon inclusion in the Registry.

Note. *M* ± *SD* (mean ± standard deviation) — mean ± standard deviation.

В связи с особым механизмом действия этанерцепта проведен анализ связей таргетной терапии с последующей труднолечимостью с выделением этанерцепта в отдельный класс. Такое разделение практически не повлияло на результаты анализа первой линии таргетной терапии. Риск последующего отнесения пациента к труднолечимым для этанерцепта и других иФНО существенно не различался: ОР для иФНО-антител в сравнении этанерцептом составил 1,089 (95 % ДИ 0,63–1,88, *p* = 0,76). Однако при анализе второй линии обнаружилось значимое преимущество этанерцепта перед

некоторыми другими классами ГИБП/тсБПВП в отношении риска последующей труднолечимости. Так, ОР при использовании других препаратов класса иФНО составил 2,480 (95 % ДИ 1,13–5,44, *p* = 0,023). Для абатацепта ОР равнялся 3,15 (95 % ДИ 1,488–6,68, *p* = 0,003), для иИЛ-6 – 2,57 (95 % ДИ 1,03–6,40, *p* = 0,043).

Обсуждение

По мере расширения спектра препаратов и накопления опыта применения ГИБТ и тсБПВП в лечении РА все большую практическую значимость обретает

Таблица 3. Показатели, включенные в линейно-логистическую модель прогнозирования труднолечимости

Table 3. Indicators included in the linear-logistic model of predicting intractable diseases

Показатель Indicator		Значение <i>p</i> Value <i>p</i>	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Повышение температуры тела в дебюте заболевания An increase in body temperature at the onset of the disease	до 38 °C* up to 38 °C*	>0,05	1,02	0,98–1,06
	выше 38 °C* above 38 °C*	<0,001	2,74	1,57–4,78
Припухлость суставов кистей в течение заболевания Swelling of the joints of the hands during the disease		0,033	0,64	0,42–0,96
Ревматоидные узелки Rheumatoid nodules		0,022	1,73	1,08–2,78
Время от появления боли в суставах до обращения к врачу The time from the appearance of joint pain to going to the doctor		0,021	0,82	0,70–0,97

*В сравнении с отсутствием повышения температуры.

*In comparison with the absence of temperature rise.

Таблица 4. Риск труднолечимости в зависимости от классов генно-инженерных биологических препаратов / таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, использованных на первых 2 линиях таргетной терапии ревматоидного артрита

Table 4. The risk of intractability depending on the classes of genetically engineered biological drugs / targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs used in the first 2 lines of targeted rheumatoid arthritis therapy

Группа препаратов Group of drugs	Значение <i>p</i> The value of <i>p</i>	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Первая линия терапии The first line of therapy			
Ингибиторы JAK-киназ* Inhibitors of JAK kinases*	0,017	0,17	0,04–0,72
Анти-В-клеточные препараты* Anti-B-cell drugs*	0,044	0,47	0,22–0,98
Блокаторы межклеточного взаимодействия* Blockers of intercellular interaction*	0,064	0,51	0,25–1,04
Ингибиторы интерлейкина-6* Interleukin-6 inhibitors*	0,122	0,56	0,27–1,17
Вторая линия терапии The second line of therapy			
Ингибиторы JAK-киназ* Inhibitors of JAK kinases*	0,897	1,05	0,51–2,17
Анти-В-клеточные препараты* Anti-B-cell drugs*	0,713	1,14	0,57–2,30
Блокаторы межклеточного взаимодействия* Blockers of intercellular interaction*	0,027	1,90	1,08–3,34
Ингибиторы интерлейкина-6* Interleukin-6 inhibitors*	0,267	1,54	0,72–3,33

*Относительный риск оценивался в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли.

*The relative risk was assessed in comparison with tumor necrosis factor inhibitors.

проблема невозможности достижения целей лечения у части пациентов при последовательном использовании даже нескольких таргетных препаратов. Формирование понятия труднолечимого РА позволяет исследовать причины этого явления и разрабатывать подходы к решению проблемы.

В настоящем исследовании ввиду его ретроспективного характера не было возможности использовать соответствующие критерии EULAR (2021 г.) для отнесения пациентов к труднолечимым. Однако по выбранным в нашем исследовании признакам можно считать, что пациенты, отнесенные нами к труднолечимым, с высокой вероятностью соответствуют критериям EULAR (2021 г.). Действительно, у этих пациентов был подтвержденный неадекватный ответ (отмена из-за неэффективности или нежелательного явления) на ГИБП/тсБПВС по крайней мере 2 классов препаратов. Назначение таргетной терапии пациентам с РА, получающим ее в счет бюджетных средств, в период действия Регистра осуществляется городской Комиссией по контролю за применением ГИБП, которая проверяет наличие показаний к их применению и соответствие ведения пациента действующим рекомендациям. В связи с чем тот факт, что у пациентов, отнесенных к группе труднолечимых, были продолжены попытки лечения таргетными препаратами, свидетельствует о наличии у них как минимум умеренной активности заболевания и неудовлетворенности результатами лечения лечащего ревматолога, направившего больного на комиссию. Таким образом, эти пациенты должны были соответствовать критериям EULAR 2021 г. С другой стороны, пациенты, отнесенные в нашем исследовании к нетруднолечимым, точно не соответствовали критериям EULAR-2021, так как у них была достигнута целевая активность при применении таргетного препарата первой или второй линии и лечение этим препаратом продолжалось не менее 24 мес, что свидетельствует об удовлетворенности врачом и пациентом его результатами. Все пациенты, в отношении которых ретроспективно нельзя было принять решение о соответствии статуса их болезни критериям EULAR-2021, в исследование не включались. Таким образом, можно считать, что сформированные в исследовании группы пациентов в целом соответствуют критериям EULAR труднолечимого РА в достаточной степени.

Исследование выявило ряд показателей, характеризующих пациента и его болезнь, связанных с риском отнесения пациента к труднолечимым. Среди выявленных в ходе скрининга значимых однофакторных связей вероятно наличие ложнозначимых ввиду большого количества (84 показателя) тестируемых переменных. Показатели же, отобранные в рамках многофакторной модели как значимые независимые предикторы, вероятнее отражают действительно существующие связи. Обращает на себя внимание, что среди них представлены преимущественно индикаторы,

характеризующие заболевание (наличие лихорадки в дебюте заболевания, ревматоидных узелков, припухания кистей в течение заболевания). Лишь 1 показатель (время от появления боли в суставах до обращения к врачу) может быть как характеристикой заболевания (отражение остроты возникновения симптомов), так и особенностью пациента (отражение уровня внимания к своему состоянию здоровья). Преобладание среди выявленных предикторов объективных особенностей заболевания дает основание предполагать, что они указывают на возможность наличия истинно резистентного к лечению РА.

Ввиду того что выбор ГИБП/тсБПВП для лечения пациентов делался врачами на основании анализа особенностей пациентов и течения их заболевания, можно предположить, что ожидание врачами труднолечимости у отдельных пациентов могло повлиять на выбор препарата. В связи с этим поиск предикторов труднолечимости был проведен без включения информации о проводимом лечении. В свою очередь, анализ связи предшествующей терапии с последующим отнесением пациента к труднолечимым проведен с поправкой на выявленные предикторы, что позволило математически уравнивать пациентов в отношении их изначального риска труднолечимости.

Проведенный анализ выявил значимую связь между выбором первого ГИБП/тсБПВП и риском дальнейшего отнесения пациента к труднолечимым. Так, использование в качестве препарата первой линии иJAKк тофацитиниба или анти-В-клеточного препарата ритуксимаба ассоциировалось со значительно меньшей вероятностью последующей труднолечимости. Эти данные в определенной мере перекликаются с опубликованной ранее информацией о большей успешности применения иJAKк у пациентов, отнесенных к труднолечимым [3].

Следует, однако, заметить, что на выявленные различия между препаратами могло оказать влияние то обстоятельство, что тофацитиниб в качестве первого таргетного препарата мог применяться у пациентов не ранее 2012 г. (время регистрации в Российской Федерации), а лечение иФНО могло быть начато значительно раньше. Следовательно, если после 2012 г. в технологии лечения пациентов РА произошли какие-либо изменения, которые могли бы снизить риск труднолечимости и не оценивавшиеся в настоящем анализе, это могло бы привести к завышению позитивной оценки тофацитиниба.

Практическое значение полученных результатов может быть существенным. Так, на основании выявленных предикторов можно выделить пациентов с высоким риском резистентности к лечению. У таких больных следует считать предпочтительным назначение в качестве препарата первой линии терапии тофацитиниба (а также, возможно, другого иJAKк) или ритуксимаба.

Достаточно интересные результаты получены и при анализе второй линии лечения ГИБП/тсБПВП. Этанерцепт в качестве препарата второй линии продемонстрировал преимущество перед некоторыми другими препаратами в отношении предотвращения состояния труднолечимости. Следует заметить, что в случае успеха лечения препаратами второй линии пациента относили к нетруднолечимым, а в случае неуспеха — с высокой долей вероятности к труднолечимым. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об относительной успешности терапии этанерцептом в качестве препарата второй линии. Природа ее не вполне ясна, но может быть связана с особенностями иммуногенности этанерцепта. Антитела к лекарственному препарату вырабатываются очень редко и не препятствуют его фармакологическому действию. В то же время иммуногенность генно-инженерных препаратов рассматривается как возможный существенный фактор формирования состояния труднолечимости [4].

Полученные результаты дают повод к предпочтительному использованию этанерцепта в качестве препарата второй линии таргетной терапии у пациентов

с высоким оцениваемым риском резистентности к лечению.

Заключение

Анализ данных Регистра пациентов в условиях реальной клинической практики позволил выделить пациентов, достаточно точно соответствующих критериям EULAR труднолечимого РА, и пациентов, точно им не соответствующих. Сравнительный анализ групп выявил предикторы отнесения пациента к труднолечимым. Значимыми независимыми предикторами являются: сообщение пациента о повышении температуры тела в дебюте заболевания более 38°C, сообщение пациента о припухании кистей в течение заболевания, наличие ревматоидных узелков, относительно короткое время от появления боли в суставах до обращения к врачу. На основании перечисленных признаков может быть выделена группа высокого риска резистентности к лечению ГИБП/тсБПВП. Полученные результаты дают основания к предпочтительному применению у таких пациентов в качестве препарата первой линии лечения тофацитиниба или, возможно, других иЯКк, а препарата второй линии — этанерцепта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nagy G., Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M. et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):31–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
2. Nagy G., Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M.J. et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(1):20–33. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220973
3. Ochi S., Sonomoto K., Nakayamada 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(1):61. DOI: 10.1186/s13075-022-02744-7
4. Roodenrijs 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)* 2022;61(9):3552–66. DOI: 10.1093/rheumatology/keac114

Вклад авторов

Е.В. Жилиев: статистический анализ, написание статьи;
Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт: участие в сборе данных, обсуждение результатов;
К.А. Лыткина, И.В. Пожаров: обсуждение результатов, редактирование статьи.

Authors' contributions

E.V. Zhilyaev: statistical analysis, writing an article;
G.V. Lukina, E.N. Koltsova, E.I. Schmidt: participation in data collection, discussion of results;
K.A. Lytkina, I.V. Pozharov: discussion of the results, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Жилиев / E.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>
Г.В. Лукина / G.V. Lukina: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>
Е.Н. Кольцова / E.N. Koltsova: <https://orcid.org/0000-0002-5202-4878>
Е.И. Шмидт / E.I. Schmidt: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>
К.А. Лыткина / K.A. Lytkina: <https://orcid.org/0000-0001-9647-7492>
И.В. Пожаров / I.V. Pozharov: <https://orcid.org/0000-0003-0777-8977>

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол Московского единого регистра артритов (МЕРА) и форма информированного согласия участников одобрены локальным этическим комитетом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова в 2011 г.

Respect for the rights of patients and the rules of bioethics. The Protocol of the Moscow Unified Register of Arthritis (MUAR) and the form of informed consent of participants were approved by the local Ethics Committee of the N.I. Pirogov State Clinical Hospital No. 1 in 2011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 29.10.2024. **Принята к публикации:** 23.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 29.10.2024. **Accepted for publication:** 23.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.