

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 У ПАЦИЕНТОВ С ТРУДНОЛЕЧИМЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

И. В. Пожаров^{1,2}, Е. В. Жиляев²⁻⁴, А. А. Клименко²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Иван Владимирович Пожаров pojarov@yandex.ru

Цель исследования – изучить предикторы достижения низкой активности заболевания (НАЗ) у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом (РА) и оценить роль ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ-6) в достижении целевой активности заболевания.

Материал и методы. Проведен анализ медицинской документации 1145 пациентов с достоверным диагнозом РА. Исключены пациенты с длительностью наблюдения менее 6 мес, не принимавшие базисную терапию, а также пациенты с последующей сменой диагноза. В отобранной группе ($n = 966$) выделены труднолечимые пациенты, к которым относили больных РА, получавших рекомендуемое лечение традиционными базисными противовоспалительными препаратами, и у которых терапия 2 классами генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или ингибиторов янус-киназ (иЯК) не позволила достичь НАЗ или ремиссии или была прекращена из-за нежелательных явлений. В группе труднолечимых больных выделены 2 подгруппы: пациенты, которые после установления труднолечимости достигли НАЗ в результате смены ГИБП/иЯК и которые не достигли низкой степени активности РА.

Результаты. Медиана длительности болезни в когорте труднолечимых пациентов составила 186 мес (межквартильный размах 104–278 мес), медиана длительности труднолечимости на момент последнего наблюдения – 27,8 мес (межквартильный размах 10,2–56,0 мес). Проанализированы 484 эпизода терапии труднолечимых пациентов при помощи ГИБП/иЯК. При сравнительном анализе групп, достигших НАЗ (НАЗ+, $n = 172$; 35,5 %) и не достигших НАЗ (НАЗ–, $n = 312$; 64,5 %), выявлено, что в группе НАЗ+ наблюдались более молодой возраст дебюта РА ($p = 0,005$), более позднее начало лечения базисными противоревматическими препаратами ($p = 0,005$) и ГИБП/иЯК ($p = 0,034$) с момента дебюта РА, чаще выявлялась IV рентгенологическая стадия по Штейнброкеру ($p = 0,007$), реже использовались глюкокортикоиды на момент последнего визита ($p = 0,042$). При сравнении частоты достижения НАЗ или ремиссии когорты труднолечимых пациентов значимых различий между классами и отдельными препаратами не выявлено. В наибольшем проценте случаев применение абатацепта и иИЛ-6 позволяло добиваться целевой активности (40,5 и 40,4 % пациентов соответственно). Среди иИЛ-6 наибольший процент успеха демонстрировали левилимаб (48,0 %) и тоцилизумаб (41,3 %).

Заключение. Пациенты с поздней стадией РА и выраженными рентгенологическими изменениями перспективны в отношении достижения НАЗ РА. Назначение абатацепта и иИЛ-6 в качестве 1-й линии терапии может уменьшать вероятность развития труднолечимости, а при ее развитии достичь целевой активности в 40,5 и 40,4 % случаев соответственно.

Ключевые слова: труднолечимый ревматоидный артрит, ремиссия, низкая активность, рефрактерность, патогенез, ингибитор интерлейкина 6, ингибитор янус-киназ, базисный противовоспалительный препарат

Для цитирования: Пожаров И. В., Жиляев Е. В., Клименко А. А. Возможности применения ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом (результаты ретроспективного исследования). Клиницист 2025;19(1):39–46.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K730>

Therapeutic potential of interleukin 6 inhibitors in difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis (results of a retrospective study)

I. V. Pozharov^{1,2}, E. V. Zhilyaev²⁻⁴, A. A. Klimenko²

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Ivan Vladimirovich Pozharov pojarov@yandex.ru

Aim. To investigate predictors of achieving low disease activity (LDA) in patients with difficult-to-treat (DtT) rheumatoid arthritis (RA) and to assess the role of interleukin 6 (IL-6) inhibitors in reaching the target disease activity in this patient population.

Material and methods. Analysis of medical records of 1145 patients with a confirmed diagnosis of RA was conducted. Patients with a follow-up duration of less than 6 months, those who had not undergone conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy, and patients later reclassified with a different diagnosis were excluded. In the selected group ($n = 966$) DtT patients were identified as those with RA who received recommended treatment with conventional DMARD but failed to achieve LDA or remission after therapy with two classes of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or janus kinase inhibitors (JAKi)/bDMARDs, or had their treatment discontinued due to adverse events.

In the DtT group, two subgroups were distinguished: those who achieved LDA after being classified as DtT due to a change in JAKi/bDMARDs and those who did not achieve LDA.

Results. Median duration of the disease in the DtT cohort was 186 months (interquartile range 104–278), and median duration of DtT status at the time of the last observation was 27.8 months (interquartile range 10.2–56.0 months). A total of 484 treatment episodes involving JAKi/bDMARDs among DtP patients were analyzed. Comparison of the group that achieved LDA (LDA+, $n = 172$; 35.5 %) with the group that did not achieve LDA (LDA-, $n = 312$; 64.5 %) revealed that the LDA+ was characterized by younger age of RA onset ($p = 0.005$), later initiation of DMARD ($p = 0.005$) and JAKi/bDMARDs ($p = 0.034$) therapies from the onset of RA, and more frequent presentation with stage IV radiological findings per Steinbrocker ($p = 0.007$). Additionally, glucocorticoids were used less frequently at the last visit in the LDA+ group ($p = 0.042$). Comparison of the frequency of LDA or remission within the DtP cohort revealed no significant differences among classes or individual medications. In the highest percentage of cases, abatacept and IL-6 inhibitors achieved target disease activity (40.5 % and 40.4 % respectively). Among the IL-6 inhibitors, the highest success rates were observed with levilimab (48.0 %) and tocilizumab (41.3 %).

Conclusion. Patients with late-stage RA and pronounced radiological changes show potential for achieving LDA. The administration of abatacept and IL-6 inhibitors as first-line therapies may reduce the likelihood of developing DtT status, and in cases with this status occurs, target disease activity can be achieved in 40.5 % and 40.4 % of cases, respectively.

Keywords: difficult-to-treat rheumatoid arthritis; remission; low activity; pathogenesis, interleukin 6 inhibitors, janus kinase inhibitors, basic anti-inflammatory drugs

For citation: Pozharov I.V., Zhilyaev E.V., Klimenko A.A. Therapeutic potential of interleukin 6 inhibitors in difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis (results of a retrospective study). *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(1):39–46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K730>

Введение

С момента внедрения в 2018 г. термина «труднолечимый ревматоидный артрит» (РА) в официальную терминологию, а также разработки первичных диагностических критериев труднолечимости [1], опубликован ряд работ по сравнительной характеристике труднолечимого и не труднолечимого РА [2–5]. К труднолечимому РА относятся случаи неэффективности и/или непереносимости 2 и более генно-инженерных биологических (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) с различными механизмами действия, несмотря на лечение в соответствии с действующими

рекомендациями Европейского альянса ассоциаций ревматологов. При этом должны сохраняться признаки, указывающие на активное и/или прогрессирующее течение РА. Обязательным условием является признание случая труднолечимости ревматологом и/или пациентом. Тем не менее в настоящее время опубликованы единичные исследования, посвященные «естественному течению» заболевания, а также поиску подходов к прогнозированию и преодолению труднолечимости пациентов с РА.

Цель исследования — изучить предикторы достижения низкой активности заболевания (НАЗ) у пациентов с труднолечимым РА и оценить роль ингибиторов

интерлейкина 6 (иИЛ-6) в достижении целевой активности болезни.

Материал и методы

Проведен анализ медицинской документации 8985 госпитализаций в круглосуточный стационар Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с апреля 2018 г. по март 2024 г. и 25 071 госпитализации в дневной стационар консультативно-диагностического центра Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с января 2014 г. по март 2024 г. Выделено 1145 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно критериям Американской ассоциации ревматизма 1987 г. или Американского колледжа ревматологии/Европейского альянса ассоциаций ревматологов 2010 г. Из исследования исключены пациенты с длительностью наблюдения менее 6 мес, не принимавшие базисную терапию, а также пациенты с последующей сменой диагноза. В отобранной группе ($n = 966$) выделены труднолечимые пациенты, к которым относили больных РА, получавших рекомендуемое лечение традиционными БПВП, и у которых терапия 2 классами ГИБП или ингибиторов янус-киназы (иЯК) не позволила достичь НАЗ/ремиссии или была прекращена из-за нежелательных явлений (рис. 1).

В группе труднолечимых больных выделены 2 подгруппы:

- достижение НАЗ РА после установления труднолечимости в результате смены ГИБП/иЯК (по индексу активности РА в 28 суставах (С-реактивный белок), равному 2,6–3,2);
- не достижение НАЗ РА после установления труднолечимости, несмотря на дальнейшие попытки применения ГИБП/иЯК.

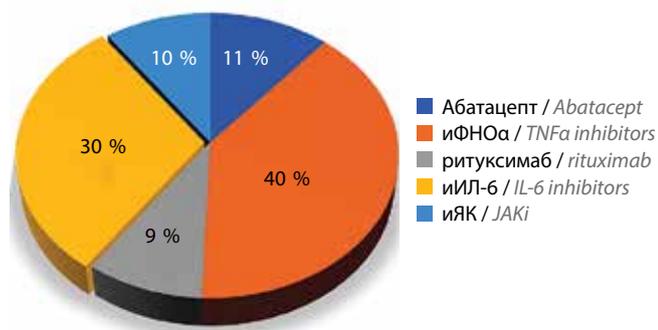


Рис. 1. Классы препаратов, применявшихся у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом. иФНОα — ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-6 — ингибиторы интерлейкина 6; иЯК — ингибиторы янус-киназы

Fig. 1. Classes of medications used in difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis. TNFα inhibitors — tumor necrosis factor alpha inhibitors; IL-6 inhibitors — interleukin 6 inhibitors; JAKi — janus kinase inhibitors

В каждой подгруппе проанализированы различные количественные и категориальные показатели, включая клинико-лабораторные характеристики пациентов, индексы коморбидности: модифицированный индекс коморбидности при ревматических заболеваниях, индекс тяжести повреждения (рассчитывается как отношение общего количества набранных баллов шкалы оценки коморбидности к числу вовлеченных категорий (0–14)), сопутствующие заболевания (127 параметров), временные параметры назначения базисной терапии, некоторые отдаленные результаты лечения пациентов с РА.

Исследование одобрено комитетом по этике Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского 30 марта 2023 г. и соответствует требованиям Федерального закона о хранении и обработке персональных данных и требованиям сохранения врачебной тайны.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых >50), 95 % доверительных интервалов (ДИ) для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона.

Сравнение 3 и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с использованием критерия Тьюки (при условии предполагаемого равенства дисперсий).

Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение 3 и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с применением критерия Краскала–Уоллиса, апостериорные сравнения — критерия Данна с поправкой Холма. Связь между качественными показателями оценивали с помощью χ^2 -критерия и точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов с 95 % ДИ.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли с помощью метода логистической регрессии.

Результаты

Описание исследуемой популяции

В анализ включен 121 пациент с труднолечимым РА, подробная характеристика которых приведена в табл. 1. Проанализировано 484 эпизода лечения (эпизод лечения — это этап с момента инициации до отмены

конкретного ГИБП/иЯК) ГИБП/иЯК пациентов с труднолечимым РА. Эпизоды были разделены на те, в ходе которых НАЗ была достигнута (НАЗ+; $n = 172$; 35,5 %; 95 % ДИ 31,3–40,0), и те, в которых НАЗ не была достигнута (НАЗ–; $n = 312$; 64,5 %; 95 % ДИ 60,0–68,7).

Сравнительный анализ пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом, достигших и не достигших низкой активности заболевания

Среди труднолечимых пациентов ($n = 121$) 34 достигли НАЗ в 172 из 484 эпизодов лечения ГИБП/иЯК. Не достигли НАЗ 87 пациентов (табл. 2).

При сравнении пациентов с труднолечимым РА, достигших и не достигших НАЗ, отмечено, что у больных, достигших целевой активности:

- заболевание начиналось в более молодом возрасте (медиана 34,1 года против 42,6 года; $p = 0,005$);
- базисная противоревматическая терапия начиналась позже (медиана времени от начала заболевания 13,0 мес против 3,0 мес; $p = 0,017$; значительная доля пациентов имела длительные сроки от установления диагноза до начала лечения БПВП; $p = 0,005$);
- существенно позже с момента начала заболевания инициировалась терапия ГИБП/иЯК (медиана времени 105,0 мес против 46,5 мес; $p = 0,034$);
- наблюдались более тяжелые рентгенологические изменения ($p = 0,021$) и чаще выявлялась IV рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (47,1 % против 20,6 %; $p = 0,007$);
- реже использовались глюкокортикоиды на момент последнего визита (35,6 % против 55,9 %; $p = 0,042$).

Существенных различий по другим параметрам (пол, возраст, образование, семейное положение, серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, индекс массы тела, табакокурение, ожирение, наличие системных проявлений РА, лекарственная непереносимость, частота развития амилоидоза, хроническая болезнь почек) не выявлено.

При сравнении частоты достижения НАЗ или ремиссии у труднолечимых пациентов значимых различий между классами и отдельными препаратами не выявлено. Однако абатацепт и препараты класса иИЛ-6 чаще позволяли добиваться целевой активности (40,5 и 40,4 % соответственно; рис. 2).

Предикторы достижения низкой активности заболевания пациентами с труднолечимым ревматоидным артритом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 6

Проанализировано 146 эпизодов лечения иИЛ-6. Низкой активности РА удалось достичь в 59 (40,4 %) эпизодах лечения, не удалось – в 87 (59,6 %). При

Таблица 1. Общая характеристика изучаемой группы пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом ($n = 121$)

Table 1. General characteristics of the studied group of difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis ($n = 121$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Женский пол, n (%) Female, n (%)	99 (81,8)
Возраст, медиана (IQR), лет Age, median (IQR), years	54,0 (44,0–63,0)
Индекс массы тела, медиана (IQR), кг/м ² Body mass index, median (IQR), kg/m ²	26,7 (23,2–29,1)
Возраст начала болезни, медиана (IQR), лет Age of disease onset, median (IQR), years	37,0 (27,0–48,0)
Серопозитивные по ревматоидному фактору, n (%) Seropositive for rheumatoid factor, n (%)	99 (81,8)
Наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%) Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, n (%)	102 (82,3)
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):	
очень ранняя pre-clinical	0
ранняя early	1 (0,8)
развернутая established	62 (51,2)
поздняя end-stage	58 (47,9)
Рентгенологическая стадия, n (%): Radiological stage, n (%):	
I	4 (3,3)
II	35 (28,9)
III	33 (27,3)
IV	48 (39,7)
Эрозии, n (%) Erosion, n (%)	108 (89,2)
Табакокурение, n (%) Smoking, n (%)	17 (14,0)
Длительность болезни, медиана (IQR), мес Disease duration, median (IQR), months	186,0 (104,0–278,0)
Длительность наблюдения после установления труднолечимости, медиана (IQR), мес Duration of follow-up after establishment of difficult-to-treat status, median (IQR), months	27,8 (10,2–56,0)

Примечание. IQR – межквартильный размах.
Note. IQR – interquartile range.

сравнении пациентов этих подгрупп (рис. 3) отмечено, что чаще достигали НАЗ или ремиссии:

- пациенты с меньшими значениями индекса коморбидности: $1,5 \pm 0,2$ (1,1–1,9) против $1,9 \pm 0,2$ (1,8–2,1) ($p = 0,011$);

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика пациентов, достигших и не достигших низкой активности заболевания (НАЗ)

Table 2. Comparative clinical characteristics of patients achieving and not achieving low disease activity (LDA)

Показатель Characteristic	Достигшие НАЗ Achieved LDA (n = 34)	Не достигшие НАЗ Did not achieve LDA (n = 87)	p
Возраст, медиана (IQR), лет Age, median (IQR), years	53,0 (49,0–60,75)	56,0 (41,5–64,0)	0,888
Женский пол, n (%) Female, n (%)	25 (73,5)	72 (82,8)	0,252
Возраст начала болезни, медиана (IQR), лет Age of disease onset, median (IQR), years	42,6 ± 13,5 (37,8–47,3)	34,1 ± 14,8 (31,0–37,3)	0,005*
Время от начала болезни до начала применения БПРП, медиана (IQR), мес Time from disease onset to initiation of DMARD therapy, median (IQR), months	3,0 (2,0–20,75)	13,0 (2,0–72,0)	0,017*
Время от установления диагноза до начала применения БПРП, медиана (IQR), мес Time from diagnosis to initiation of DMARD therapy, median (IQR), months	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–20,5)	0,005*
Время от установления диагноза до начала применения ГИБП/иЯК, медиана (IQR), мес Time from diagnosis to initiation of bDMARDs/JAKi therapy, median (IQR), months	46,5 (24,5–97,25)	105,0 (38,5–179,5)	0,034*
Суммарное время терапии ГИБП, медиана (IQR), мес Total duration of therapy with bDMARD therapy, median (IQR), month	21,0 (14,0–40,5)	73,0 (38,0–99,0)	<0,001*
Серопозитивные по ревматоидному фактору, n (%) Seropositive for rheumatoid factor, n (%)	30 (88,2)	70 (80,5)	0,310
Наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%) Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, n (%)	24 (75,0)	69 (86,2)	0,152
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):			
очень ранняя pre-clinical	0	0	0,310
ранняя early	0	1 (1,1)	
развернутая established	21 (61,8)	41 (47,1)	
поздняя end-stage	13 (38,2)	45 (51,7)	
Рентгенологическая стадия, n (%): Radiological stage, n (%):			
I	1 (2,9)	3 (3,5)	0,021*
II	16 (47,1)	19 (22,1)	
III	10 (29,4)	23 (26,7)	
IV	7 (20,6)	41 (47,7)	
Рентгенологическая стадия IV по Штейнбрюккеру, n (%) Radiological stage IV per Steinbrocker, n (%)	7 (20,6)	41 (47,1)	0,007*
Наличие эрозий, n (%) Presence of erosions, n (%)	31 (91,2)	77 (88,5)	1,000
Прием глюкокортикоидов на момент последнего визита, n (%) Glucocorticoid usage at the last visit, n (%)	19 (55,9)	31 (35,6)	0,042*

*Различия статистически значимы при p < 0,05.

Примечание. IQR – межквартильный размах; БПРП – базисные противоревматические препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иЯК – ингибиторы янус-киназ.

*The differences were considered significant when p < 0.05.

Note. IQR – interquartile range; DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs – biologic disease-modifying antirheumatic drugs; JAKi – janus kinase inhibitors.

- больные с большей длительностью РА: медиана времени составляла 198,0 мес против 162,0 мес ($p = 0,033$);
- пациенты с большим временным интервалом с момента установления диагноза до инициации первого ГИБП (медиана времени 168 мес против 116 мес; $p = 0,007$).

Значимых различий между препаратами класса иИЛ-6 в частоте достижения целевой активности заболевания не обнаружено. При этом наибольший процент успеха демонстрировали левилимаб и тоцилизумаб.

Обсуждение

Резистентность к лечению генно-инженерными и таргетными синтетическими БПВП как по данным анализа регистров [3, 4], так и по полученным нами результатам представляет собой широко распространенное явление. Тем не менее в значительной части случаев, которые могут быть квалифицированы как труднолечимые, в результате смены ГИБП/иЯК может быть достигнута НАЗ или даже ремиссия. В настоящем анализе выявлен ряд факторов, которые могут указывать на более высокую вероятность такого успеха. Среди них начало заболевания в более молодом возрасте, позднее назначение базисной терапии и лечения ГИБП/иЯК, выраженные рентгенологические изменения. В целом все эти признаки могут отражать наличие группы пациентов, у которых заболевание началось достаточно давно (более 20 лет назад) и на начальном этапе лечение проводилось не в соответствии с ныне действующими рекомендациями. Следствием неоптимального начального лечения у пациентов этой группы стали тяжелые рентгенологические изменения и относительная резистентность к генно-инженерным и таргетным синтетическим препаратам.

Однако данные нашего анализа позволяют предположить, что такие пациенты достаточно перспективны в отношении достижения НАЗ при последующих попытках таргетной терапии.

Несмотря на понимание значимости проблемы резистентности к лечению ГИБП/иЯК (труднолечимости) РА в мировом ревматологическом сообществе, определенных подходов к тактике применения ГИБП и иЯК у таких больных в настоящее время не разработано. Имеются указания на то, что применение иИЛ-6 у пациентов, оцениваемых как труднолечимые, может быть предпочтительной терапевтической возможностью. Так, в рандомизированных исследованиях тоцилизумаб и сарилумаб демонстрировали высокую эффективность у пациентов, у которых не получен ответ на лечение другими ГИБП [6, 7]. В исследовании S. Takanashi и соавт. опубликованы результаты 5-летнего наблюдения 150 пациентов с труднолечимым РА. Пациенты, у которых в конечном итоге удалось достичь целей лечения, чаще использовали иИЛ-6 ($p = 0,04$). При этом у 80,0 % пациентов с множественной резистентностью к терапии ГИБП/иЯК цели лечения были достигнуты именно на фоне лечения иИЛ-6. Можно отметить схожесть результатов эффективности терапии иИЛ-6 с настоящим исследованием: в нашей когорте применение иИЛ-6 привело к достижению НАЗ у 40,4 % больных, в когорте S. Takanashi – у 35,8 % [8].

По данным систематического обзора и метаанализа Q. Y. Su и соавт. среди пациентов с труднолечимым РА наилучший эффект также наблюдался при использовании иИЛ-6. Так, олокизумаб оказался лучшим препаратом в отношении частоты достижения выраженного клинико-лабораторного эффекта по ACR50, а тоцилизумаб и сарилумаб были лучшими по показателю уменьшения числа припухших суставов [9].

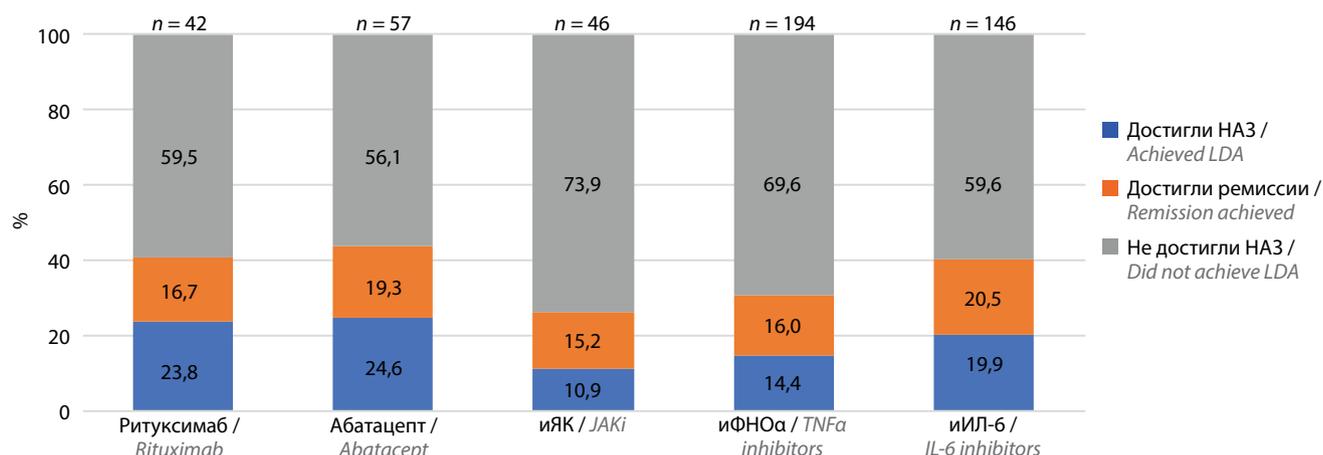


Рис. 2. Результаты применения различных классов генно-инженерных биологических препаратов или ингибиторов янус-киназы (иЯК) у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом. НАЗ – низкая активность заболевания; иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина 6

Fig. 2. Results of using of various classes of biologic disease-modifying antirheumatic drugs or janus kinase inhibitors (JAKi) in patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis. LDA – low disease activity; TNFα inhibitors – tumor necrosis factor alpha inhibitors; IL-6 inhibitors – interleukin 6 inhibitors

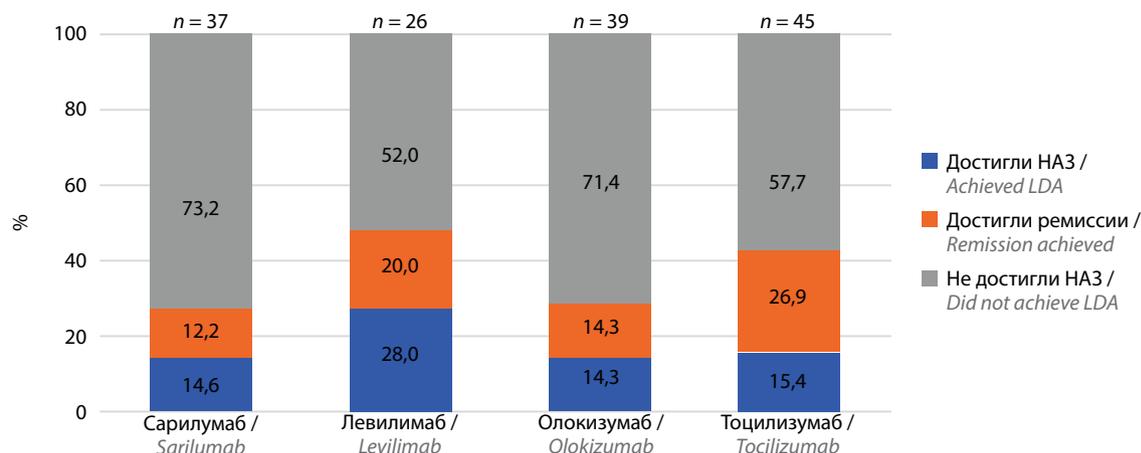


Рис. 3. Результаты применения ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом. НАЗ – низкая активность заболевания

Fig. 3. Results of using interleukin 6 inhibitors in patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis. LDA – low disease activity

В настоящем исследовании, хотя и не было обнаружено статистически значимых различий между ГИБП/иЯК по успешности терапии у пациентов с труднолечимым РА, иИЛ-6, наряду с ритуксимабом и абатацептом, демонстрировали наибольший процент достижения НАЗ и ремиссии. Выявленные предикторы успешности применения иИЛ-6 соответствуют предикторам достижения НАЗ, выявленным для таргетных противовоспалительных препаратов в целом.

В свою очередь, среди препаратов класса иИЛ-6 больший процент достижения целевой активности заболевания продемонстрировал левилимаб. Этот препарат, представляющий собой моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6, был зарегистрирован в России для лечения РА в 2021 г. Высокая эффективность препарата у пациентов с РА, у которых не получен ответ на лечение метотрексатом, продемонстрирована в 2 больших рандомизированных исследованиях – AURORA и SOLAR [10]. Данные нашего анализа подтверждают эффективность препарата и у пациентов, у которых не получен ответ на терапию генно-инженерными и таргетными синтетическими противовоспалительными препаратами 2 или более классов. При этом эффективность левилимаба в этой специфической когорте, по крайней мере, не уступала таковой более изученных иИЛ-6 тоцилизумаба и сарилумаба.

Ограничения исследования

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

Заключение

Проведенное исследование у пациентов с труднолечимым РА позволило выделить ряд значимых предикторов достижения НАЗ. Применение иИЛ-6 в целом и левилимаба в частности следует рассматривать как перспективную возможность для достижения НАЗ или ремиссии у пациентов с труднолечимым РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- 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
- Watanabe R., Hashimoto M., Murata K. et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med* 2022;45(1):35–44. DOI: 10.1080/25785826.2021.1928383
- Jung J.Y., Lee E., Kim J.W. et al. Unveiling difficult-to-treat rheumatoid arthritis: long-term impact of biologic or targeted synthetic DMARDs from the KOBIO registry. *Arthritis Res Ther* 2023;25(1):174. DOI: 10.1186/s13075-023-03165-w
- Ochi S., Mizoguchi F., Nakano K., Tanaka Y. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis with respect to responsiveness to biologic/targeted synthetic DMARDs: a retrospective cohort study from the FIRST registry. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40(1):86–96. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/g33ia5
- Kearsley-Fleet L., Davies R., De Cock D. et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(10):1405–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213378
- Aletaha D., Bingham C.O. 3rd, Tanaka Y. et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10075):1206–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30401-4
- Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1516–23. DOI: 10.1136/ard.2008.092932
- Takanashi S., Takeuchi T., Kaneko Y. Five-year follow-up of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2024;keae325. DOI: 10.1093/rheumatology/keae325
- Su Q.Y., Luo J., Zhang Y. et al. Efficacy and safety of current therapies for difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Transl Med* 2024;22(1):795. DOI: 10.1186/s12967-024-05569-x
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор рецепторов интерлейкина 6 левилимаб в терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия 2022;18(18):6–10. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-18-6-10
- Karateev D.E., Luchihina E.L. Interleukin 6 receptor inhibitor levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2022;18(18):6–10. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-18-6-10

Вклад авторов

И.В. Пожаров: сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, редактирование, окончательное утверждение рукописи;

Е.В. Жилиев, А.А. Клименко: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, редактирование, окончательное утверждение рукописи.

Authors' contributions

I.V. Pozharov: data collection, concept and design of the study, article writing, editing, manuscript final approval;

E.V. Zhilyaev, A.A. Klimenko: concept and design of the study, article writing, editing, manuscript final approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Пожаров / I.V. Pozharov: <https://orcid.org/0000-0003-0777-8977>

Е.В. Жилиев / E.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Данная статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of The Clinician journal since 2023 but is not associated with the decision to publish the article. This article has passed the review procedure of the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол от 30.03.2023.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute. Protocol dated 30.03.2023.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.01.2025. **Принята к публикации:** 12.05.2025. **Опубликована онлайн:** 27.06.2025.

Article submitted: 17.01.2025. **Accepted for publication:** 12.05.2025. **Published online:** 27.06.2025.