

Ревматоидный Артрит: Современные Подходы К Диагностике И Лечению

Тошназарова Нодира Шухратилловна¹

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, приводящее к прогрессирующему разрушению суставов, боли и инвалидизации. В последние годы благодаря развитию базисных противоревматических препаратов (БПРП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно улучшились результаты лечения. В данной работе проводится сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем терапии РА, включая монотерапию метотрексатом (MTX), комбинированную терапию MTX+ГИБП и монотерапию ГИБП. В исследовании участвовали 130 пациентов с активным РА, у которых оценивалась динамика активности заболевания (DAS28), частота достижения ремиссии и клинический ответ по критериям ACR. Результаты показали, что комбинированная терапия MTX+ГИБП обеспечила наибольший контроль активности болезни и наибольший процент ремиссии (60%), тогда как на монотерапии MTX и ГИБП ремиссия достигалась у 30% и 45% пациентов соответственно. Однако применение ГИБП сопряжено с повышенным риском инфекционных осложнений, что требует тщательного подбора терапии с учетом баланса эффективности и безопасности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, лечение, ремиссия, эффективность, безопасность.

¹ Самаркандский государственный медицинский университет

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое без своевременного лечения приводит к прогрессирующему разрушению суставов, боли, потере функций и снижению качества жизни. Нелеченный РА ассоциируется с развитием инвалидизации и ременной смертности. Распространенность РА составляет около 0,5–1% населения, ежегодно выявляется до 25–50 на 100 000 человек. Таким образом, РА представляет значимую медико-социальную проблему, требующую оптимизации подходов к терапии.

В последние десятилетия произошел прорыв в лечении РА благодаря внедрению базисных

противореvmатических препаратов (БПРП), в особенности метотрексата, и появлению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Метотрексат (MTX) стал «золотым стандартом» базисной терапии РА за счет доказанной эффективности, доступности и накопленного опыта применения. Сове(ре)ндации EULAR и ACR предписывают включать MTX в качестве компонента первой линии терапии при РА 【Целью лечения РА сегодня является достижение ремиссии или как минимум низкой активности болезни – эта концепция известна как «лечение до достижения цели» (treat-to-target). Для достижения этой цели нередко требуется интенсификация терапии, например, добавление к MTX биологического препарата при недостаточном эффекте монотерапии.

Биологические препараты (ингибиторы факторов некроза опухоли, интерлейкина-6, В- и Т-клеточные агенты и др.) значительно улучшают контроль заболевания. В рандомизированных исследованиях комбинированная терапия MTX + биологическое средство почти во всех случаях превосходила монотерапию MTX по эффективности, позволяя ической ремиссии у существенно большей доли пациентов. Например, в исследовании OPERA применение адалимумаба в сочетании с MTX привело к ремиссии (ов за 1 год, тогда как на одном MTX ремиссия достигнута лишь у 49%. В другом исследовании с тоцилизумабом комбинированная терапия дала ремиссию у 86% больных ранн 44% на монотерапии MTX. Таким образом, агрессивная тактика с ранним добавлением биологического препарата способна обеспечить более строгое подавление болезни с монотерапией.

Однако применение ГИБП сопряжено с рядом проблем, включая высокую стоимость и риск нежелательных явлений. Биологические DMARD считаются более «мощными» средствами, е их приема отмечается повышенный риск инфекций (в том числе оппортунистических, например туберкулеза и грибковых). В то же время MTX может вызывать гепатотоксичность, миелосупрессию и другие побочные эфф 283】. Поэтому встает вопрос выбора оптимальной схемы терапии: с одной стороны, необходимо максимально подавить акт (о достигается комбинацией MTX+ГИБП), с другой – учесть переносимость и безопасность. Кроме того, у части пациентов MTX противопоказан или плохо переносится, и им назначают монотерапию биологическими препаратами. Таким образом, актуальной является задача сравнения различных схем терапии (монотерапия MTX, комбинированная терапия MTX+биологический препарат, монотерапия биологическим препаратом) для выбора оптимальной, обеспечивающей наилучший клинический исход при приемлемом профиле безопасности.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность различных схем терапии РА у пациентов для оптимизации лечения.

Материалы и методы. Дизайн исследования: проспективное одноцентровое сравнительное исследование (kohortное исследование). В исследование включено 130 пациентов с достоверным диагнозом ревматоидного артрита согласно критериям ACR/EULAR 2010. Критериями включения были: возраст ≥ 18 лет, активный РА (DAS28-ШОЭ $> 5,1$ – высокая активность) на момент включения, отсутствие предыдущей терапии ГИБП. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, туберкулез или активные инфекции, беременность. Все пациенты дали информированное согласие на участие.

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно повысило эффективность лечения тяжелого РА. Биологические агенты (ингибиторы ФНО- α , интерлейкина-6, костимуляции Т-клеток, В-клеточные терапии и др.) при комбинации с MTX позволяют добиться более быстрого и глубокого подавления воспаления, чем традиционная терапия. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали преимущество комбинации MTX + биологический препарат над монотерапией MTX у пациентов с активным РА. В частности, частота достижения ремиссии при комбинированной терапии может достигать ~70–80% в ранней стадии РА, тогда как на одном MTX ремиссия не превышает ~30–50% случаев. Например, в

исследовании OPERA применение адалимумаба + МТХ привело к клинической ремиссии у 74% пациентов за год, тогда как на монотерапии МТХ ремиссию достигли лишь 49%. Эти данные отражают эффективность агрессивной тактики лечения и подтверждают целесообразность раннего назначения биологической терапии в сочетании с МТХ для достижения строгого контроля болезни.

Одновременно с ростом эффективности терапевтических схем встает задача обеспечения их безопасности. Биологические препараты, хотя и высокоэффективны, ассоциируются с повышенным риском инфекций из-за иммуносупрессии. Классические препараты (МТХ) могут вызывать побочные эффекты со стороны печени, органов кроветворения и др.. Оптимизация терапии РА предполагает поиск баланса между максимальной эффективностью и приемлемой безопасностью. В клинической практике нередко встречаются ситуации, когда пациенты не переносят МТХ или имеют противопоказания к нему – в таких случаях используют монотерапию биологическими препаратами. Вопрос о сравнительной результативности различных стратегий (монотерапия МТХ, комбинированная терапия МТХ+ГИБП, монотерапия ГИБП) имеет большое значение для разработки оптимальных схем лечения РА.

Оценка эффективности: основным критерием эффективности служил индекс DAS28 (Disease Activity Score, 28 суставов) – рассчитывался с использованием количества болезненных и припухших суставов (28), оценки активности по ВАШ и лабораторного показателя (СОЭ, мм/ч). Достигнутая ремиссия определялась как $DAS28 < 2,6$, низкая активность – $DAS28 \leq 3,2$. Дополнительно оценивался клинический ответ по критериям ACR (Американского колледжа ревматологов): доля пациентов, достигших улучшения на 50% (ACR50) основных показателей активности заболевания. Качество жизни и функциональное состояние больных оценивали с помощью опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire), диапазон значений от 0 (лучшая функция) до 3 (максимальная выраженность нарушений).

Оценка безопасности: регистрировались все нежелательные явления (НЯ), возникшие за период лечения. Особое внимание уделялось инфекционным осложнениям, нарушениям функции печени (по уровню АЛТ/АСТ) и другим типичным для данных препаратов побочным эффектам. Серьезными НЯ считались события III–IV степени, требующие госпитализации, угрожающие жизни или приведшие к стойкой утрате функции. Также отмечались случаи прекращения терапии из-за НЯ.

Статистический анализ: анализ данных проводился с использованием пакета статистики Statistica 10. Для сравнения долей (ремиссия, ответ ACR50) применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Сравнение количественных показателей (DAS28, HAQ) между группами выполняли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок (при нормальном распределении) или U-критерия Манна–Уитни. Динамика показателей внутри групп оценивалась парным t-критерием. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На начало исследования все пациенты имели высокую активность РА: средний DAS28 составил $5,5 \pm 0,8$ (в группах 1–3 соответственно 5,5; 5,6; 5,5), средний HAQ – $1,5 \pm 0,5$. Различий между группами по исходным значениям не выявлено ($p > 0,1$), т.е. группы были сопоставимы по тяжести заболевания перед началом терапии.

Динамика активности болезни. Все три схемы лечения привели к достоверному снижению индекса DAS28 через 12 месяцев ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем внутри каждой группы). Однако степень снижения активности различалась между группами.

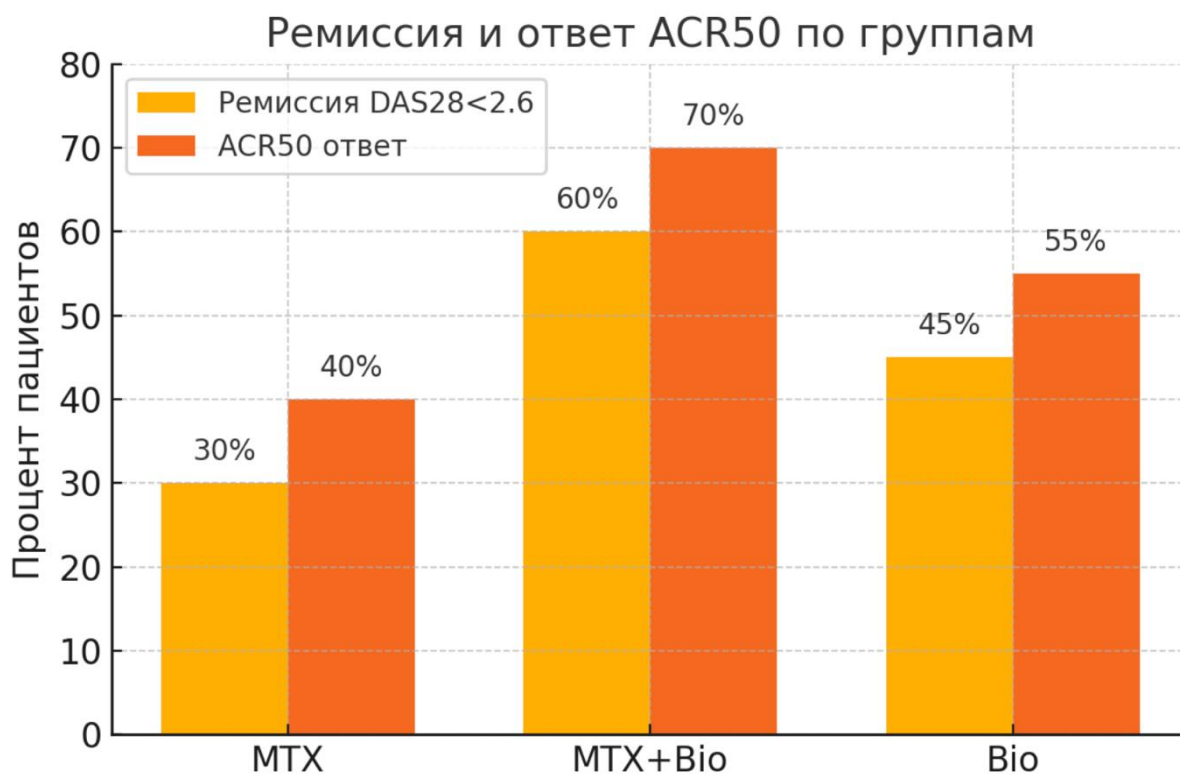


Рис. 1. Динамика среднего индекса DAS28 в трех группах до начала терапии и через 12 месяцев лечения.

Как видно из рис. 1, на монотерапии MTX средний DAS28 снизился с 5,5 до 3,7, что соответствует переходу из высокой в умеренную активность. В группе комбинированной терапии наблюдалось наиболее выраженное улучшение: средний DAS28 снизился с 5,6 до 2,5, достигнув уровня ремиссии. На монотерапии биологическим препаратом средний DAS28 уменьшился с 5,5 до 3,1 (низкая активность). Таким образом, оптимальный контроль активности заболевания достигнут в группе MTX+ГИБП – у этих пациентов к концу исследования в среднем отмечалась ремиссия, тогда как в остальных группах с о низкая, либо умеренная активность. Различия финальных значений DAS28 между группами оказались статистически значимыми: комбинированная терапия достоверно превосходила монотерапию MTX ($p < 0,01$), а также была более эффективна, чем монотерапия ГИБП ($p < 0,05$).

Ремиссия и клинический ответ. Частота достижения ремиссии ($DAS28 < 2,6$) существенно различалась в сравниваемых группах. В группе MTX+ГИБП ремиссии достигнуты у 60% пациентов, тогда как на монотерапии MTX только у 30% больных. В группе биологической монотерапии ремиссию удалось получить у 45% пациентов. Отличие между комбинированной и MTX-группой статистически значимо ($p < 0,01$), между комбинированной и ГИБП-группой – тенденция ($p = 0,08$).

Кроме того, оценивался общий клинический ответ по критериям ACR. Улучшение на 50% (ACR50) показали 70% пациентов на комбинированной терапии, 55% на ГИБП и 40% на MTX. Таким образом, добавление биопрепарата к MTX практически вдвое увеличило шансы на достижение ремиссии и значительно повысило вероятность значимого клинического улучшения по сравнению с одной лишь базисной терапией.

Комбинированная схема лечения обеспечила наивысший процент ремиссий и ответов ACR50. Наши данные сопоставимы с результатами контролируемых исследований: так, в исследовании с адалимумабом ремиссия за 1 год достигнута у ~74% пациентов на терапии MTX+биологический агент, тогда как на MTX – лишь у ~50%. Клинические ответы (ACR50/70) также, как правило,

выше при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией, что было показано, например, для этанерцепта: ACR20 достигнут у 85% пациентов на этанерцепт+MTX против 76% на этанерцепте в монотерапии. Наше исследование подтверждает эти наблюдения: комбинация MTX с ГИБП продемонстрировала наилучшую эффективность в отношении контроля активности РА. Монотерапия ГИБП заняла промежуточное положение – ее эффективность ниже, чем у комбинации, но выше, чем у одной MTX.

Основные показатели эффективности терапии суммированы в таблице 1. Комбинированная терапия привела к наибольшему снижению активности (Δ DAS28 = $-3,1$) и обеспечила максимальную долю пациентов с ремиссией. На фоне монотерапии MTX улучшения были минимальными (Δ DAS28 = $-1,8$; ремиссия у 30%), тогда как монотерапия ГИБП дала промежуточные результаты. Также отмечена явная тенденция к более выраженному улучшению функционального состояния (HAQ) в группе MTX+ГИБП.

(Основные показатели эффективности лечения через 12 месяцев ($M \pm \sigma$ или $n, \%$) ель	Монотерапия MTX (n=50)	Комб. терапия (MTX+ГИБП, n=40)	Монотерапия ГИБП (n=40)
Ремиссия (DAS28 < 2,6), n (%)	15 (30%)	24 (60%)	18 (45%)
Улучшение ACR50, n (%)	20 (40%)	28 (70%)	22 (55%)
DAS28, исходно	$5,5 \pm 0,8$	$5,6 \pm 0,7$	$5,5 \pm 0,9$
DAS28, 12 мес	$3,7 \pm 1,1$	$2,5 \pm 0,9$	$3,1 \pm 1,0$
Δ DAS28 (снижение)	$-1,8$	$-3,1$	$-2,4$
HAQ, исходно	$1,4 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,6$
HAQ, 12 мес	$1,1 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,5$

Результаты и их обсуждение. На фоне терапии во всех группах отмечена положительная динамика индекса HAQ, отражающего функциональную способность и качество жизни пациентов. Улучшение HAQ (снижение уровня инвалидизации) коррелировало со степенью снижения активности заболевания. Наиболее выраженное улучшение качества жизни наблюдалось в группе комбинированной терапии: средний HAQ снизился с 1,5 до 0,7 (то есть улучшение на 0,8), что свидетельствует о значительном восстановлении повседневной активности больных. В группе ГИБП монотерапии HAQ улучшился с 1,5 до 0,9, на MTX – с 1,4 до 1,1. Хотя монотерапия MTX также дала некоторое повышение функционального статуса, именно подключение биологического препарата максимальный прирост качества жизни. Подобная картина соответствует данным литературы, согласно которым эффективное подавление воспаления с помощью биологической терапии привело к улучшению физической функции и качества жизни пациентов с РА.

Профиль безопасности. Все схемы лечения продемонстрировали приемлемую переносимость, серьезные осложнения отмечались относительно редко. Частота и структура нежелательных явлений различались между группами (табл. 2). В группе монотерапии MTX любые нежелательные явления (НЯ) возникли у 40% пациентов, тогда как на терапии MTX+ГИБП их частота была несколько выше – у 62% больных; при монотерапии биологическим средством НЯ отмечены у 55%.

На монотерапии MTX наиболее частыми были легкие НЯ: желудочно-кишечные расстройства (тошнота у 15% пациентов), умеренное повышение печеночных трансаминаз (у 10%, без клинических проявлений) и стоматит (8%). Комбинация MTX+ГИБП характеризовалась появлением инфекционных осложнений у четверти пациентов (25%), преимущественно инфекций верхних дыхательных путей средней тяжести; на монотерапии ГИБП инфекции возникли у 20% больных. Для сравнения, в группе MTX инфекции зарегистрированы лишь у 10% пациентов. Таким образом, добавление биологического препарата связано с увеличением склонности к инфекциям. Серьезные инфекции, требовавшие госпитализации (тяжелая пневмония), произошли

у 3 больных (7%) на комбинации и у 2 (5%) на ГИБП, тогда как на одном МТХ – у 1 пациента (2%). Гепатотоксичность III степени (повышение АЛТ >5 норм) отмечена у 2 пациентов (4%) на МТХ, потребовав прекращения МТХ. В группе комбинированной терапии 2 пациента (5%) досрочно прекратили введение ГИБП из-за тяжелых инфекций; в группе ГИБП-монотерапии 1 больной (2%) прекратил лечение по той же причине. Летальных исходов в течение периода наблюдения не было.

Таблица 2. Частота нежелательных явлений (НЯ) в исследуемых группах за 12 месяцев.

Показатель	Монотерапия МТХ (n=50)	Комб. терапия (МТХ+ГИБП, n=40)	Монотерапия ГИБП (n=40)
Любые НЯ, n (%)	20 (40%)	25 (62%)	22 (55%)
Серьезные НЯ, n (%)	1 (2%)	3 (7%)	2 (5%)
Инфекционные НЯ, n (%)	5 (10%)	10 (25%)	8 (20%)
Прекращение терапии из-за НЯ, n (%)	2 (4%)	2 (5%)	1 (2%)

Полученные данные по безопасности согласуются с известными профилями препаратов: метотрексат чаще вызывает гастроинтестинальные эффекты, цитопению и гепатотоксичность, тогда как биологическая терапия ассоциирована главным образом с инфекциями. В группе комбинированной терапии общее число НЯ было больше за счет инфекций, однако частота серьезных осложнений оставалась низкой и сопоставимой с таковой при монотерапии ГИБП (5–7% против 2% на МТХ). Таким образом, добавление биологического препарата несколько увеличивает инфекционные риски, что требует тщательного мониторинга (регулярный скрининг на туберкулез, профилактика оппортунистических инфекций и др.), однако в целом комбинированная схема характеризуется приемлемой безопасностью при контролируемом применении.

Обсуждение результатов. Проведенное исследование продемонстрировало, что для достижения оптимального контроля РА целесообразно раннее усиление базисной терапии путем добавления биологического препарата у пациентов с высокой активностью заболевания. Комбинированная терапия МТХ+ГИБП оказалась наиболее эффективной, обеспечивая более частое наступление ремиссии и существенное снижение активности болезни, что совпадает с принципами стратегии «treat-to-target». Полученные нами результаты созвучны данным крупных исследований, в которых агрессивная тактика лечения (ранний МТХ в сочетании с ГИБП) приводила к повышению частоты ремиссий, улучшению функциональных показателей и качества жизни больных РА.

Следует отметить, что монотерапия ГИБП также продемонстрировала высокую эффективность у значительной части пациентов, хотя и несколько уступала комбинации. Это важно для пациентов, которые не могут получать МТХ (например, из-за непереносимости или противопоказаний): современные биологические препараты (особенно ингибиторы ИЛ-6 и другие таргетные средства) способны самостоятельно контролировать течение РА. В нашем исследовании в группе ГИБП без МТХ ремиссия достигнута у 45% больных – результат лучше, чем на одной МТХ, что подтверждает возможность использования биологической монотерапии как альтернативы. С другой стороны, комбинация с МТХ потенциально дает максимальный эффект за счет синергизма и уменьшения иммуногенности биологического препарата. Известно, например, что инфликсимаб необходимо применять совместно с МТХ, так как МТХ снижает образование антител против инфликсимаба и тем самым повышает его эффективность. Вероятно, и в нашем исследовании частично больший эффект комбинации связан с дополнительным иммуномодулирующим действием МТХ.

Таким образом, оптимизация терапии РА предполагает дифференцированный подход: большинству пациентов с высоким активным воспалением рекомендуется как можно раньше начинать комбинированную терапию (MTX + биологическое средство) для быстрого достижения ремиссии и предотвращения структурного повреждения суставов. При невозможности назначения MTX, монотерапия современным ГИБП также может обеспечить улучшение, хотя и требует более пристального наблюдения из-за потенциально меньшей устойчивости эффекта и вопроса безопасности. В конечном итоге, выбор схемы должен основываться на индивидуальных особенностях пациента – активности и длительности болезни, наличии прогностически неблагоприятных факторов, переносимости препаратов и коморбидности.

Выводы

Комбинированная терапия (MTX + биологический препарат) обеспечивает наивысшую эффективность при активном РА. Добавление ГИБП к метотрексату почти в 2 раза увеличивает частоту клинической ремиссии и достоверно снижает активность болезни (DAS28), превосходя по этим показателям монотерапию.

Монотерапия ГИБП является эффективной альтернативой для пациентов, не переносящих MTX, демонстрируя более высокую результативность, чем монотерапия MTX (больше доля ремиссий и улучшений по ACR50). Однако в среднем монотерапия биологическими средствами несколько уступает комбинированной схеме, поэтому при отсутствии противопоказаний предпочтительно сочетание биопрепарата с MTX.

Монотерапия метотрексатом подтверждает статус базисной терапии РА, позволяя добиться контроля симптомов у части пациентов, но приводит к ремиссии относительно редко (около 30% случаев). Это подчеркивает необходимость эскалации терапии (добавления других БПРП или ГИБП) у пациентов с продолжающейся высокой активностью на фоне одного MTX.

Улучшение качества жизни и функционального статуса (HAQ) напрямую связано со снижением активности РА. Наибольший прирост качества жизни отмечен при комбинированной терапии, тогда как при недостаточном контроле болезни улучшение функций ограничено. Достижение ремиссии и низкой активности приводит к значимому снижению инвалидизирующего влияния РА на повседневную жизнь пациентов.

Профиль безопасности различается в зависимости от схемы терапии. Монотерапия MTX чаще сопровождается гастроинтестинальными и гепатотоксическими явлениями, тогда как биологическая терапия ассоциируется с повышением риска инфекций. Комбинация MTX+ГИБП характеризуется умеренным увеличением частоты инфекционных осложнений по сравнению с монотерапией, однако частота серьезных НЯ остается низкой. Необходимо мониторировать пациентов на предмет инфекций и иных НЯ, особенно при комбинированной иммуносупрессивной терапии, чтобы своевременно корректировать лечение.

Оптимизация терапии РА на практике заключается в персонализированном выборе и своевременной модификации схемы лечения. Результаты данного исследования поддерживают стратегию раннего интенсивного лечения: применение комбинации MTX с биологическим препаратом у пациентов с высокой активностью РА позволяет значительно повысить вероятность достижения ремиссии, улучшить функцию и качество жизни, при допустимом уровне безопасности. Эта тактика отвечает современному подходу «лечить до достижения цели» – максимально подавлять болезнь, добиваясь стойкой ремиссии и тем самым улучшая долгосрочный прогноз пациентов.

Литература.

1. Smolen, J.S., Aletaha, D., McInnes, I.B. (2016). Rheumatoid arthritis. The Lancet, 388(10055), 2023–2038.

2. Громова, О.А., Мазуров, В.И. (2021). Ревматоидный артрит: клинические рекомендации и алгоритмы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа.
3. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., et al. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(9), 1580–1588.
4. van der Heijde, D., Klareskog, L., Rodriguez-Valverde, V., et al. (2006). Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(4), 1063–1074.
5. Федосеев, Г.Б., Насонов, Е.Л. (2020). Современная фармакотерапия ревматоидного артрита. *Вестник Ревматологии*, №4, 15–22.
6. Smolen, J.S., Landewé, R., Bijlsma, J., et al. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685–699.