

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

I. Dzh. Gulmanov, K. Sh. Sayfiddin Khodji, M. N. Kuanyshkaliev, M. P. Abdualieva, N. R. Tokaev, Sh. T. Zhuraev, L. U. Khashimova, G. N. Kuanyshkalieva, M. D. Nizamova, O. D. Orifjonov, F. E. Djuraboev, M. M. Turdaliyev, F. Sh. Odashev, A. Sharipov

УДК: 616.72-002.77

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

И.Дж. Гульманов, К.Ш.Сайфиддин Ходжи, М.Н.Куанышкалиев, М.П.Абдуалиева
Н.Р.Токаев, Ш.Т.Жураев, Л. У. Хашимова, Г.Н. Куанышкалиева, М. Д. Низамова, О.
Д. Орифджонов, Ф. Э. Джурабоев, М. М. Турдалиев, Ф. Ш. Одашев, А. Шарипов

Аннотация: Ревматоидный артрит является хроническим аутоиммунным воспалительным заболеванием, характеризующимся прогрессирующим поражением суставов, развитием эрозивных изменений и системными проявлениями. За последние десятилетия терапевтические подходы к лечению ревматоидного артрита претерпели принципиальные изменения: от преимущественно симптоматического контроля боли и воспаления к стратегии раннего активного вмешательства с целью достижения ремиссии или минимальной активности заболевания. В статье рассмотрены современные концепции лечения ревматоидного артрита, включая применение базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических средств и таргетных синтетических препаратов, а также роль стратегии treat-to-target и персонализированного подхода к ведению пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисная терапия, биологические препараты, ингибиторы JAK, treat-to-target.

Abstract: Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease characterized by progressive joint involvement, the development of erosive changes, and systemic manifestations. Over the past decades, therapeutic approaches to the management of rheumatoid arthritis have undergone fundamental changes, shifting from predominantly symptomatic control of pain and inflammation toward strategies of early active intervention aimed at achieving remission or minimal disease activity. This article reviews contemporary concepts in the treatment of rheumatoid arthritis, including the use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and targeted synthetic therapies, as well as the role of the treat-to-target strategy and a personalized approach to patient management.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biologic agents; JAK inhibitors; treat-to-target.

Введение

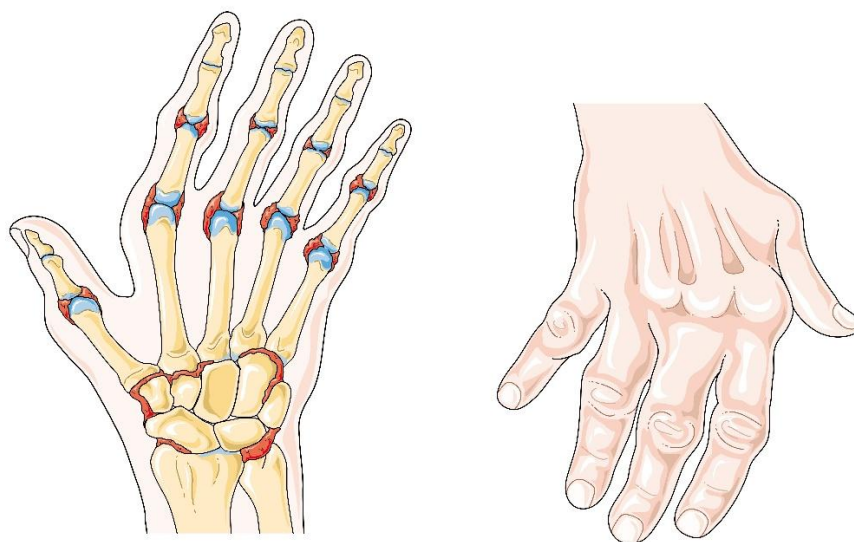
Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространённых и одновременно социально значимых ревматических заболеваний, оказывающих существенное влияние как на индивидуальное состояние здоровья пациентов, так и на систему здравоохранения в целом. Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, распространённость РА в общей популяции составляет в среднем 0,5–1,0% взрослого населения, при этом заболевание преимущественно поражает лиц трудоспособного возраста и значительно чаще диагностируется у женщин. Такая демографическая характеристика обуславливает высокий уровень утраты трудоспособности, раннюю инвалидизацию и необходимость длительного, зачастую пожизненного лечения. Хроническое воспаление синовиальной оболочки суставов при РА приводит к прогрессирующему разрушению хрящевой и костной ткани, формированию эрозий и деформаций суставов, развитию стойкого болевого синдрома и выраженному ограничению подвижности. В совокупности эти изменения сопровождаются значительным снижением качества жизни пациентов, утратой социальной активности и формированием серьёзных социально-экономических потерь, связанных с прямыми медицинскими затратами и косвенными издержками вследствие потери трудоспособности.

Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита основываются на концепции многофакторного аутоиммунного процесса, при котором ключевую роль играет нарушение иммунной толерантности к собственным антигенам. В результате этого запускается патологическая активация Т- и В-лимфоцитов, усиливается продукция аутоантител и формируется хроническая воспалительная реакция в синовиальной оболочке. Существенное значение в поддержании воспаления имеют провоспалительные цитокины, прежде всего фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1, которые участвуют в активации клеток воспаления, стимулируют разрушение хряща и кости и способствуют системным проявлениям заболевания. Формирование устойчивого воспалительного каскада приводит к самоподдерживающемуся течению РА и прогрессированию структурных повреждений суставов. Именно углублённое понимание этих иммунопатогенетических механизмов стало научной основой для разработки современных таргетных терапевтических подходов, направленных на избирательное воздействие на ключевые молекулярные звенья заболевания и позволяющих более эффективно контролировать активность РА и улучшать долгосрочный прогноз.

Цели и стратегия лечения ревматоидного артрита

В настоящее время общепринятой и клинически значимой целью лечения ревматоидного артрита является достижение состояния клинической ремиссии либо, в тех случаях, когда полная ремиссия недостижима, устойчивое поддержание низкой активности заболевания. Такой подход обусловлен тем, что именно уровень активности воспалительного процесса напрямую коррелирует с темпами структурного разрушения суставов, выраженностью функциональных нарушений и долгосрочным прогнозом заболевания. Для объективной и воспроизводимой оценки активности ревматоидного артрита в клинической практике

используются валидизированные композитные индексы, среди которых наибольшее распространение получили DAS28, SDAI и CDAI. Применение данных шкал позволяет стандартизировать мониторинг течения заболевания, объективно оценивать эффективность проводимой терапии и принимать своевременные решения о её коррекции.



Ведущей современной концепцией ведения пациентов с ревматоидным артритом является стратегия **treat-to-target**, основанная на регулярной оценке активности заболевания и активной интенсификации терапии при отсутствии адекватного клинического ответа. В рамках данной стратегии лечение рассматривается как динамический процесс, при котором терапевтические решения принимаются на основе заранее определённой цели и объективных показателей активности. Клинические исследования показали, что реализация принципов **treat-to-target** ассоциируется с более выраженным снижением активности воспаления, замедлением рентгенологического прогрессирования и улучшением функциональных исходов по сравнению с традиционным «пассивным» подходом, при котором коррекция терапии проводится эпизодически и без чётко сформулированной цели.

Базисные противовоспалительные препараты

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) остаются краеугольным камнем терапии ревматоидного артрита и составляют основу долгосрочного лечения большинства пациентов. Их ключевая роль заключается не только в снижении клинической активности заболевания, но и в способности замедлять или предотвращать структурное разрушение суставов, тем самым влияя на прогноз и качество жизни больных. Среди всех БПВП метотрексат признан препаратом первой линии благодаря оптимальному сочетанию высокой клинической эффективности, относительно благоприятного профиля

безопасности и доказанной способности тормозить рентгенологическое прогрессирование заболевания. В современных рекомендациях подчёркивается необходимость как можно более раннего назначения метотрексата после установления диагноза, что соответствует концепции так называемого «окна возможностей», в рамках которого раннее вмешательство позволяет наиболее эффективно повлиять на иммунопатологические механизмы заболевания.

При недостаточной эффективности метотрексата в адекватных дозах или при его непереносимости применяются альтернативные базисные препараты, включая лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин. Эти препараты могут использоваться как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях, направленных на усиление противовоспалительного эффекта. Комбинированная БПВП-терапия у части пациентов позволяет добиться более выраженного клинического ответа, однако требует тщательного мониторинга безопасности, регулярного лабораторного контроля и индивидуальной оценки соотношения польза–риск. Таким образом, рациональное и своевременное применение базисных противовоспалительных препаратов остаётся фундаментом современной стратегии лечения ревматоидного артрита и необходимым этапом на пути к достижению терапевтических целей.

Генно-инженерные биологические препараты

Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) стало одним из наиболее значимых этапов в эволюции терапии ревматоидного артрита и принципиально изменило прогноз заболевания у пациентов с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса. В отличие от традиционных базисных противовоспалительных препаратов, биологические средства обладают **высокой селективностью действия** и направлены на конкретные молекулярные мишени, играющие ключевую роль в патогенезе РА. Их создание стало возможным благодаря углублённому пониманию иммунологических механизмов заболевания и роли цитокинов, клеточных рецепторов и костимуляторных сигналов в поддержании хронического воспаления.

К наиболее изученным и широко применяемым группам ГИБП относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ингибиторы интерлейкина-6, анти-В-клеточные препараты и модуляторы костимуляции Т-лимфоцитов. Каждая из этих групп воздействует на различные звенья иммунного ответа, что позволяет подбирать терапию с учётом клинических особенностей заболевания, предшествующего ответа на лечение и сопутствующей патологии. Клинические исследования и данные реальной практики убедительно продемонстрировали, что применение ГИБП позволяет не только эффективно снижать клиническую активность ревматоидного артрита, но и существенно замедлять или полностью останавливать рентгенологическое прогрессирование, тем самым предотвращая развитие необратимых суставных повреждений.

Назначение генно-инженерных биологических препаратов, как правило, показано пациентам с сохраняющейся высокой или умеренной активностью заболевания при

недостаточном ответе на стандартную БПВП-терапию, прежде всего метотрексат, в адекватных дозах. В ряде случаев ГИБП применяются в комбинации с базисными препаратами, что позволяет усилить терапевтический эффект и снизить риск образования нейтрализующих антител. В то же время использование биологической терапии требует тщательного отбора пациентов и регулярного мониторинга безопасности, поскольку подавление ключевых звеньев иммунного ответа ассоциировано с повышенным риском инфекционных осложнений.

Основные группы генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите

Группа ГИБП	Мишень действия	Примеры препаратов	Клиническое значение
Ингибиторы ФНО- α	Фактор некроза опухоли α	инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт	Быстрое снижение активности воспаления, доказанное торможение рентгенологического прогрессирования
Ингибиторы ИЛ-6	Рецептор интерлейкина-6	тоцилизумаб, сарилумаб	Эффективны при системных проявлениях РА и высокой воспалительной активности
Анти-В-клеточные препараты	CD20 на В-лимфоцитах	ритуксимаб	Применяются при серопозитивном РА и резистентности к другим ГИБП
Модуляторы костимуляции Т-клеток	CD80/CD86 (CTLA-4 путь)	абатацепт	Влияние на активацию Т-лимфоцитов, благоприятный профиль безопасности

Таргетные синтетические препараты

Таргетные синтетические БПВП представляют собой относительно новое, но уже хорошо зарекомендовавшее себя направление в терапии ревматоидного артрита. Наибольшее клиническое значение в этой группе имеют ингибиторы янус-киназ (JAK), которые воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивающие передачу сигналов от провоспалительных цитокинов к ядру клетки. Блокирование JAK-зависимых каскадов приводит к снижению экспрессии генов, ответственных за поддержание воспалительного процесса, что реализуется в выраженном клиническом эффекте.

В отличие от биологических препаратов, таргетные синтетические средства являются

низкомолекулярными соединениями и применяются перорально, что существенно повышает удобство терапии и приверженность пациентов лечению. Клинические исследования показали, что ингибиторы JAK обладают эффективностью, сопоставимой с генно-инженерными биологическими препаратами, как при применении в комбинации с метотрексатом, так и в режиме монотерапии. Это делает их важной терапевтической опцией для пациентов с недостаточным ответом на традиционные БПВП и биологические средства.



В то же время использование ингибиторов JAK требует повышенного внимания к вопросам безопасности. В клинической практике подчёркивается необходимость регулярного контроля риска инфекционных осложнений, тромбоэмболических событий и сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с соответствующими факторами риска. В связи с этим назначение таргетных синтетических препаратов должно основываться на индивидуальной оценке соотношения польза–риск и проводиться в рамках персонализированного подхода к лечению ревматоидного артрита, с обязательным динамическим наблюдением за состоянием пациента

Заключение

Современные подходы к лечению ревматоидного артрита отражают принципиальный сдвиг в клиническом мышлении — от преимущественно симптоматического контроля заболевания к **раннему, активному и целенаправленному подавлению воспалительного процесса**. Центральное место в данной стратегии занимает концепция *treat-to-target*, предполагающая постановку чёткой терапевтической цели (клиническая ремиссия или устойчивая низкая активность заболевания), регулярный мониторинг состояния пациента и своевременную коррекцию лечения при отсутствии достаточного ответа. Реализация этих принципов в сочетании с индивидуальным подходом к каждому пациенту позволяет не только эффективно контролировать активность заболевания, но и существенно повлиять на его долгосрочный прогноз.

Комбинированное использование базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических средств и таргетных синтетических препаратов формирует многоуровневую терапевтическую модель, в рамках которой возможно воздействие на ключевые звенья иммунопатогенеза ревматоидного артрита. Такой подход способствует замедлению или предотвращению структурного разрушения суставов, снижению выраженности болевого синдрома и воспаления, а также сохранению функциональной активности и трудоспособности пациентов. В клинической практике особое значение приобретает рациональный выбор терапии с учётом активности заболевания, прогностических факторов, сопутствующей патологии и профиля безопасности применяемых препаратов, что подчёркивает необходимость персонализированного подхода к ведению больных РА.

Дальнейшее развитие терапии ревматоидного артрита тесно связано с углублением понимания молекулярных и клеточных механизмов заболевания, совершенствованием методов стратификации пациентов и внедрением принципов персонализированной медицины. Поиск новых молекулярных мишеней, оптимизация существующих терапевтических стратегий и повышение безопасности лечения открывают перспективы для ещё более эффективного контроля заболевания и улучшения качества жизни пациентов. В этом контексте современная терапия РА может рассматриваться не только как средство подавления симптомов, но и как инструмент долгосрочного управления хроническим заболеванием, направленный на сохранение социальной активности и функциональной независимости пациентов.

Список литературы

1. Smolen, J.S.; Aletaha, D.; McInnes, I.B. **Rheumatoid arthritis.** *Lancet.* 2016;388(10055):2023–2038.
2. Smolen, J.S.; et al. **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological DMARDs.** *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:685–699.
3. McInnes, I.B.; Schett, G. **The pathogenesis of rheumatoid arthritis.** *N. Engl. J. Med.* 2011;365:2205–2219.
4. Firestein, G.S.; McInnes, I.B. **Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis.** *Immunity.* 2017;46(2):183–196.
5. Taylor, P.C.; et al. **Biologic DMARDs: mechanisms of action and clinical use.** *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17:233–246.
6. O’Shea, J.J.; et al. **Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases.** *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:148–154.
7. Burmester, G.R.; Pope, J.E. **Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis.** *Lancet.* 2017;389:2338–2348.
8. van der Heijde, D.; et al. **Treat-to-target in rheumatoid arthritis.** *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:631–637.

References

- 1.Smolen, J.S.; Aletaha, D.; McInnes, I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038.
- 2.Smolen, J.S.; et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological DMARDs. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:685–699.
- 3.McInnes, I.B.; Schett, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N.Engl. J. Med.* 2011;365:2205–2219.
- 4.Firestein, G.S.; McInnes, I.B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196.
- 5.Taylor, P.C.; et al. Biologic DMARDs: mechanisms of action and clinical use. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17:233–246.
- 6.O'Shea, J.J.; et al. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:148–154.
- 7.Burmester, G.R.; Pope, J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2338–2348.
- 8.van der Heijde, D.; et al. Treat-to-target in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:631–637.