

Можно ли вылечить ревматоидный артрит, изучив факторы, препятствующие выздоровлению?

Ю.В. Муравьев

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой”, Москва

Для корреспонденции:
Ю.В. Муравьев. 115522
Москва, Каширское шоссе, 34А.
myrawayu@mail.ru

Хотя ремиссия ревматоидного артрита (РА) в настоящее время является основной целью лечения, представлена дискуссионная аргументация целесообразности изучения проблемы выздоровления таких пациентов. Это объясняется тем, что пожизненный эффективный контроль воспаления не может быть конечной целью терапии РА. Более того, с одной стороны, существует определенный лечебный эффект базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов при РА, а, с другой стороны, появляется все больше доказательств, что современные лекарственные средства недостаточно влияют на патологические процессы, лежащие в основе его развития. В перспективе основной целью лечения РА следует считать устранение болезни, т.е. выздоровление, а не только подавление симптомов.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, ремиссия, адаптивная иммунная система, выздоровление, микробиота, фагоцитарный барьер.*

Несмотря на колоссальные успехи современной медицины, выздоровление больных ревматоидным артритом (РА) пока нереально, что резко контрастирует с огромным количеством эффективных методов лечения этого заболевания [1]. При этом даже ремиссия только в XXI веке стала рекомендуемой целью лечения РА [2,3], в то время как вопрос о выздоровлении или излечении больных РА остался открытым. В повседневной клинической практике ремиссию РА обычно определяют на основании комбинированных индексов, таких как индекс активности заболевания (DAS28) [4], упрощенный индекс

активности болезни (SDAI) [5], клинический индекс активности болезни (CDAI), реже — критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR), которые по-разному оценивают схожие параметры [6].

Ремиссия РА предполагает отсутствие или очень небольшое количество болезненных и опухших суставов, т.е. подавление синовита [7]. По данным крупных регистров, ремиссии удается достичь в целом более чем у 50% пациентов с РА, в том числе у большинства больных с ранним РА [3,8], однако результаты лечения зависят от регулярного применения лекарственных препаратов. Ремиссия означает эффективное подавление воспаления, но не выздоровление, поскольку попытки прекратить лечение часто сопровождаются обострением РА, что, по-видимому, обусловлено сохранением активности патологических процессов, лежащих в основе заболевания [9]. Устойчивая безлекарственная ремиссия (>12 мес) встречается гораздо реже, чем ремиссия на фоне непрерывного лечения РА [10,11].

Считается, что воспаление при РА развивается в результате дисфункции адаптивной иммунной системы, изменений в синовиальной оболочке, нарушения барьерной функции слизистых оболочек и нейроэндокринных взаимодействий. Дисфункция адаптивной иммунной системы способствует возникновению аутоиммунитета к ряду модифицированных антигенов, увеличивая риск развития РА [12-14] и снижая вероятность достижения стойкой безлекарственной ремиссии заболевания [15]. Курение увеличивает экспрессию пептидиларгинин-

Для цитирования:
Муравьев Ю.В. Можно ли вылечить ревматоидный артрит, изучив факторы, препятствующие выздоровлению? *Клин фармакол тер* 2024;33(2):23-26 [Muravyov YuV. Is it possible to cure rheumatoid arthritis by studying factors that impede recovery? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):23-26 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-23-26.

дезаминазы в слизистой оболочке бронхов и альвеолах с последующим образованием цитруллинированных белков, что приводит к непрерывному представлению антигенов Т-лимфоцитам и их стимуляции [16]. В настоящее время разрабатываются ингибиторы пептидиларгининдезаминазы [17], контролирующие цитруллинирование белков и последующую антигенную нагрузку.

Подтверждена концепция о сохраняющейся аберрантной стимуляции Т-клеток, инициирующей рецидив воспаления у пациентов с РА в стадии ремиссии [18]. При РА доминируют эффекторные Т-клетки [19,20]. Образование Т-фолликулярных хелперов (Tfh) в лимфатических узлах и селезенке также способствует синтезу аутоантител [21]. Для большинства современных методов лечения РА эти клетки не являются мишенью и могут поддерживать непрерывную продукцию аутоантител даже в стадии ремиссии [22]. Недавно аналогичные клетки, названные Т-периферическими хелперами (Tph), были обнаружены в синовиальной оболочке пациентов с РА [23].

Антигенная нагрузка активирует В-клетки, продукцию антител и созревание их аффинности при РА. Деплеция В-клеток блокирует образование аутоантител и сдерживает развитие заболевания [24]. Следовательно, подавление активации В-клеток может в будущем стать важным инструментом влияния на аутоиммунитет при РА. Важную роль в созревании и функционировании В-лимфоцитов играет тирозинкиназа Брутона (*Brunton tyrosine kinase, Btk*), фармакологическое воздействие на которую может иметь терапевтический эффект при лечении РА [25]. На эффекторном уровне аутоантитела могут способствовать выработке провоспалительных цитокинов путем связывания с Fc-рецепторами на моноцитах [26].

Важное значение для развития РА имеет нарушение целостности слоя фагоцитирующих макрофагов на поверхности синовиальной оболочки [27]. Регуляторная функция последней зависит от клаудинов – семейства белков, которые являются наиболее важными компонентами плотных контактов, где они устанавливают параклеточный барьер, контролирующий потоки молекул в межклеточном пространстве, и TAM-рецепторов (TREM2, MERTK, AXL), составляющих подгруппу семейства рецепторных тирозинкиназ, передающих сигналы из внеклеточного пространства в цитоплазму и ядро. Предполагается, что их стимуляция, устраняя патологический приток иммунных эффекторных клеток, может предотвратить обострение РА и будет способствовать выздоровлению [28].

Кроме того, в синовиальной оболочке больных РА обнаружены две субпопуляции макрофагов MERTK+, которые продуцируют липидные медиаторы, подавляющие воспаление [29]. Уменьшение количества макрофагов MERTK+ сопровождалось более частыми рецидивами артрита. Важное значение имеют фибробластоподобные синовиоциты, которые у мышей с экспериментальным артритом подавляли некоторые

хемокины и интерлейкин-6 [30]. В ряде исследований показаны эпигенетические изменения фибробластоподобных синовиоцитов при РА. Гипометилирование хроматина, ацетилирование гистонов и микроРНК могут увеличить локальную продукцию цитокинов и хемокинов этими синовиальными клетками, привлекая иммунные клетки в суставы [31,32]. Повышенная экспрессия микроРНК (таких как miR-155 и miR-223) в фибробластоподобных синовиоцитах больных РА приводит к увеличению экспрессии цитокинов этими клетками [28,33]. Таким образом, фибробластоподобные синовиоциты эпигенетически поддерживают постоянное присутствие иммунных клеток и воспаление в суставах. Паттерн метилирования в фибробластоподобных синовиоцитах различается у больных ранним и развернутым РА [34-36]. В настоящее время разрабатываются противоопухолевые препараты, влияющие на ферменты метилирования и ацетилирования [37], которые гипотетически могут найти применение и при РА.

Фибробластоподобные синовиоциты из дистальных суставов, а также из нижних конечностей имеют специфические паттерны экспрессии гена *HOX*, которые связаны с функциональными различиями в клетках, включая различия в адгезивных, пролиферативных, хемотаксических и деструктивных процессах [38]. Например, фибробластоподобные синовиоциты, выделенные из суставов кистей, обладают более выраженными хемотаксическими и разрушающими матрикс свойствами, чем фибробластоподобные синовиоциты из других суставов. Экспрессия гена *HOX* регулируется длинными некодирующими РНК, такими как HOTTIP и HOTAIR, которые также экспрессируются в фибробластоподобных синовиоцитах пациентов с РА [38]. Более того, воздействие на HOTTIP или HOTAIR в фибробластоподобных синовиоцитах при РА *in vitro* ингибирует их способность к пролиферации, инвазии и миграции, а также может подавлять артрит *in vivo* [39,40]. Следовательно, позиционные факторы, связанные с провоспалительным эффектом фибробластоподобных синовиоцитов и экспрессией длинной некодирующей РНК, могут быть ответственны за рецидив заболевания при РА и препятствовать излечению.

Микробиота желудочно-кишечного тракта изменена не только у пациентов с ранним РА [41], но даже в доклиническую стадию заболевания [42], и может препятствовать его излечению. Это связано с короткоцепочечными жирными кислотами, контролирующими проницаемость желудочно-кишечного тракта и миграцию иммунных клеток из кишечника в лимфоидные органы и суставы [43]. “Негерметичность” кишечника может быть дополнительным фактором притока иммунных клеток в суставы, способствующим рецидиву заболевания.

Состояние центральной нервной системы также влияет на возможность излечения РА. У некоторых пациентов с РА развивается гиперчувствительность к боли, которая, вероятно, включает изменения цент-

ТАБЛИЦА 1. Перспективные направления изучения факторов, препятствующих выздоровлению пациентов с РА

- Дисфункция адаптивной иммунной системы [12-14]
- Курение [16]
- Аберрантная стимуляция Т-клеток [18]
- Активация В-клеток [24,25]
- Фагоцитирующие макрофаги на поверхности синовиальной оболочки [27]
- Фибробластоподобные синовиоциты [28,33-36]
- Микробиота желудочно-кишечного тракта [41-43]
- Состояние центральной нервной системы [44-46]
- Воспалительный прайминг тканей [53]

ральной сенситизации [43]. Кроме того, психосоциальный стресс является известным триггером обострения РА [44,45], так как реакция на стресс приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси, сопровождающейся устойчивым и продолжительным высвобождением цитокинов [46].

Восстановление внутреннего фагоцитарного барьера суставов также может иметь значение для предотвращения рецидивов РА [27,47].

Богатая клетчаткой диета может изменить состав кишечной микробиоты, увеличить выработку иммунорегуляторных короткоцепочечных жирных кислот, снизить проницаемость желудочно-кишечного тракта и потенциально облегчить симптомы РА [43,49].

Усиление эфферентных иммунорегуляторных сигналов мозга, например, агонистами β-адренорецепторов, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов макрофагами [50,51]. Стимуляция блуждающего нерва также снижает воспалительную активность у больных РА [52].

Заключение

Таким образом, лечение РА в настоящее время в первую очередь направлено на быстрое устранение симптомов болезни. Для выполнения этой задачи разработаны многочисленные лекарственные препараты. Однако, хотя ремиссия остается актуальной целью лечения, излечение заболевания только в результате все более агрессивного применения противовоспалительных средств при РА мало вероятно. В дальнейшем необходимо смещение акцента с достижения ремиссии на излечение РА, поскольку пожизненный контроль воспаления не может быть конечной целью лечения заболевания [52]. Более того, у многих больных даже современное лечение не может вызвать ремиссию, а риск обострений значительно возрастает при снижении и/или отмене противовоспалительной терапии, позволяя предположить, что основные патологические процессы остаются активными даже при отсутствии явного воспаления. Стало очевидным, что ткани обладают способностью запоминать прошлые встречи с патогенами и реагировать более активно на следующее явление. Новые данные свидетельствуют о том, что долгоживущие тканерезидентные клетки, такие как фибробласты, макрофаги, Т-клетки памяти, определяют воспалительный прайминг тканей во взаимодействии с инфильтри-

рующими иммунными клетками лимфоидного и миелоидного происхождения. Поэтому наиболее перспективные варианты лечения должны быть направлены на дезадаптированную реакцию тканей при РА [53]. Следовательно, фундаментальным направлением лечения РА должно стать не подавление симптомов, а излечение (табл. 1).

Конфликт интересов: нет.

1. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389(10086):2328-37.
2. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 2):i86-8.
3. Aga AB, Lie E, Uhlig T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NORMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):381-8.
4. Franssen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(10):1252-5.
5. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):244-57.
6. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):404-13.
7. Hughes CD, Scott DL, Ibrahim F, TITRATE Programme Investigators. Intensive therapy and remissions in rheumatoid arthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):389.
8. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* 2016;388(10042):343-55.
9. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016;75(8):1428-37.
10. Verstappen M, van Mulligen E, de Jong PHP, van der Helm-Van Mil AHM. DMARD-free remission as novel treatment target in rheumatoid arthritis: A systematic literature review of achievability and sustainability. *RMD Open* 2020;6(1):e001220.
11. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9(10):249-62.
12. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):709-15.
13. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7(5):e35296.
14. Simon D, Kleyer A, Bui CD, Hueber A, et al. Micro-structural bone changes are associated with broad-spectrum autoimmunity and predict the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(3):418-26.
15. Figueiredo CP, Bang H, Cobra JF, et al. Antimodified protein antibody response pattern influences the risk for disease relapse in patients with rheumatoid arthritis tapering disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2017;76(2):399-407.
16. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgrén AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008;67(10):1488-92.
17. Tjin CC, Wissner RF, Jamali H, et al. Synthesis and biological evaluation of an indazole-based selective protein arginine deiminase 4 (PAD4) inhibitor. *ACS Med Chem Lett* 2018;9(10):1013-8.
18. Burgoyne CH, Field SL, Brown AK, et al. Abnormal T cell differentiation persists in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and predicts relapse. *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):750-7.
19. Chemin K, Gerstner C, Malmström V. Effector functions of CD4+ T cells at the site of local autoimmune inflammation - lessons from rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2019;10:353.
20. Yang Z, Shen Y, Oishi H, et al. Restoring oxidant signaling suppresses proarthritogenic T cell effector functions in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016;8(331):331ra38.
21. Crotty S. T follicular helper cell biology: A decade of discovery and diseases. *Immunity* 2019;50(5):1132-48.
22. Wunderlich C, Oliveira I, Figueiredo CP, et al. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients-A longitudinal analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46(6):709-14.
23. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature* 2017;542:110-4.
24. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):179-85.
25. Hartkamp LM, Fine JS, van Es IE, et al. Btk inhibition suppresses agonist-induced human macrophage activation and inflammatory gene expression in RA synovial tissue explants. *Ann Rheum Dis* 2015;74(8):1603-11.
26. Clavel C, Ceccato L, Anquetil F, et al. Among human macrophages polarised to different phenotypes, the M-CSF-oriented cells present the highest pro-inflam-

- matory response to the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing ACPA. *Ann Rheum Dis* 2016;75(12):2184-91.
27. Culemann S, Gröneboom A, Nicolás-Avila J, et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature* 2019; 572:670-5.
 28. Filková M, Aradi B, Senolt L, et al. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(10):1898-904.
 29. Alivernini S, MacDonald L, Elmesmari A, et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 2020;26(8):1295-306.
 30. Croft AP, Campos J, Jansen K, et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature* 2019;570:246-51.
 31. Ai R, Laragione T, Hammaker D, et al. Comprehensive epigenetic landscape of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Nat Commun* 2018;9(1):1921.
 32. Karouzakis E, Trenkmann M, Gay RE, et al. Epigenome analysis reveals TBX5 as a novel transcription factor involved in the activation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J Immunol* 2014;193(10):4945-51.
 33. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(27):11193-8.
 34. Karouzakis E, Raza K, Kolling C, et al. Analysis of early changes in DNA methylation in synovial fibroblasts of RA patients before diagnosis. *Sci Rep* 2018; 8(1):7370.
 35. Ai R, Whitaker JW, Boyle DL, et al. DNA methylome signature in synoviocytes from patients with early rheumatoid arthritis compared to synoviocytes from patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7): 1978-80.
 36. Whitaker JW, Boyle DL, Bartok B, et al. Integrative omics analysis of rheumatoid arthritis identifies non-obvious therapeutic targets. *PLoS One* 2015;10(4): e0124254.
 37. Suraweera A, O'Byrne KJ, Richard DJ. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: achieving the full therapeutic potential of HDACi. *Front Oncol* 2018;8:92.
 38. Frank-Bertoncelj M, Trenkmann M, Klein K, et al. Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. *Nat Commun* 2017;8:14852.
 39. Zhang HJ, Wei QF, Wang SJ, et al. LncRNA HOTAIR alleviates rheumatoid arthritis by targeting miR-138 and inactivating NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol* 2017;50:283-90.
 40. Hu X, Tang J, Hu X, et al. Silencing of long non-coding RNA HOTTIP reduces inflammation in rheumatoid arthritis by demethylation of SFRP1. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;19:468-81.
 41. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013;2:e01202.
 42. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78(5):590-3.
 43. Tajik N, Frech M, Schulz O, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun* 2020;11(1):1995.
 44. Yilmaz V, Umay E, Gündođdu I, et al. Rheumatoid arthritis: Are psychological factors effective in disease flare? *Eur J Rheumatol* 2017;4(2):127-32.
 45. Evers AW, Verhoeven EW, van Middendorp H, et al. Does stress affect the joints? Daily stressors, stress vulnerability, immune and HPA axis activity, and short-term disease and symptom fluctuations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(9):1683-8.
 46. del Rey A, Wolff C, Wildmann J, et al. Disrupted brain-immune system-joint communication during experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3090-9.
 47. Mrsny RJ, Brown GT, Gerner-Smidt K, et al. A key claudin extracellular loop domain is critical for epithelial barrier integrity. *Am J Pathol* 2008;172(4):905-15.
 48. Hager J, Bang H, Hagen M, et al. The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: A feasibility study. *Nutrients* 2019;11(10):2392.
 49. Bosmann M, Grailer JJ, Zhu K, et al. Anti-inflammatory effects of β_2 adrenergic receptor agonists in experimental acute lung injury. *FASEB J* 2012;26(5):2137-44.
 50. Hadi T, Douhard R, Dias AMM, et al. Beta3 adrenergic receptor stimulation in human macrophages inhibits NADPHoxidase activity and induces catalase expression via PPAR γ activation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017;1864(10): 1769-84.
 51. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(29):8284-9.
 52. Schett G, Tanaka Y, Isaacs JD. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(3):135-44.

Is it possible to cure rheumatoid arthritis by studying factors that impede recovery?

Yu.V. Muravyov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Remission is the current goal of treatment for rheumatoid arthritis (RA). However, the ultimate goal should be complete cure of the disease and not just lifelong control of inflammation. Moreover, on the one hand, there is a certain saturation effect of anti-inflammatory drugs in RA, and on the other hand, there is increasing evidence that the pathological processes underlying the development of RA are independent of modern therapeutic agents. Therefore, in the future, the main goal of RA treatment should be considered to be the cure of the disease, i.e. recovery, not just suppression of symptoms.

Key words: *Rheumatoid arthritis, remission, adaptive immune system, recovery, microbiota, phagocytic barrier.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Yu.V. Muravyov. Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. myrawyu@mail.ru.

To cite: Muravyov YuV. Is it possible to cure rheumatoid arthritis by studying the factors that impede recovery? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):23-26 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-23-26.