



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Ревматоидный артрит: современные представления об эволюции болезни и новые возможности фармакотерапии

Е.Л. Насонов

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

В обзоре литературы рассматриваются перспективные подходы к лечению и профилактике ревматоидного артрита на основании изучения механизмов развития заболевания.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, лечение, профилактика, базисные противовоспалительные препараты.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (1), 6-13.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий. “Преคลินิกские” стадии трансформируются в “симптоматические” и завершаются формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА [2-4]. Взаимодействие факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и иммунных механизмов, определяющих переход от стадии к стадии, варианты прогрессирования, характер и выраженность внесуставных (системных) проявлений и риск коморбидных заболеваний, до конца не ясны и в настоящее время являются предметом интенсивных исследований [5,6].

Поскольку РА относится к числу классических аутоиммунных заболеваний, гиперактивация В-клеток игра-

ет важную роль в иммунопатогенезе заболевания [7,8]. В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью: ревматоидные факторы (РФ) IgG, IgM и IgA изотипов, представляющие собой антитела к Fc-фрагменту молекулы IgG, и аутоантитела, реагирующие с разнообразными антигенными эпитопами, универсальной характеристикой которых является посттрансляционная модификация (ПТМ), опосредованная их цитруллинированием, а также карбамиллированием, ацелированием, перекисным окислением и др. [9]. Напомним, что цитруллинирование представляет собой биохимический процесс, опосредованный ферментом пептидил аргининдезаминазой (ПАД) 2 и 4 и заключающийся в конверсии кодируемой ДНК положительно заряженной аминокислоты аргинин в аминокислоту цитруллин, обладающую нейтральным зарядом. Карбамиллирование – химическая реакция, опосредуемая цианидом и вызывающая конверсию лизина в гомоцитруллин. В целом, аутоантитела с той или иной специфичностью обнаруживаются более, чем у 80% пациентов, страдающих РА. Следует напомнить, что IgM РФ и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ) являются основными лабораторными диагностическими маркерами РА, включенными в классификационные критерии этого заболевания (ACR/EULAR, 2010) [10]. Гиперпродукция АЦБ (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с активностью заболевания, прогрессированием деструкции суставов [11-13], внесуставными (системными) проявлениями [12], риском общей смертности, связанной с развитием коморбидных состояний, в первую очередь, сердечно-сосудистых осложнений [14,15], “резистентностью” или, напротив,

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

“чувствительностью” к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [16]. Выделяют два основных клинико-иммунологических субтипа РА: АЦБ-позитивный и АЦБ-негативный. Они отличаются по молекулярным механизмам развития, факторам генетической предрасположенности (HLA-DR и др.) и окружающей среды (курение, периодонтит, патология легких и др.), тяжести течения и эффективности проводимой терапии [17,18]. Принципиальное значение имеет тот факт, что РФ и антитела к ПТМ белкам могут определяться в сыворотках пациентов с РА (и здоровых кровных родственников больных РА), а также у пациентов с артралгией или неспецифическими мышечно-скелетными симптомами за много лет до появления клинических симптомов РА [19]. Гиперпродукция антител рассматривается как важное доказательство существования “преклинической” системной “аутоиммунной” фазы РА [6,17].

Важной характеристикой патогенных АЦБ при РА является нарушение гликозилирования (процесс присоединения моносахаридов к белку) Fc фрагмента молекулы Ig с формированием так называемого “провоспалительного фенотипа” этих антител [20]. Один из механизмов цитруллинирования белков связан с активацией NETosis (*neutrophil extracellular trap* – нейтрофильная внеклеточная ловушка) нейтрофилами, коррелирующей с гиперпродукцией АЦБ и маркерами системного воспаления [21].

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) являются не только чувствительным и специфичным биомаркером РА (невинный свидетель – *innocent bystander*), но могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов боли, воспаления и деструкции костной ткани [22,23]. Установлено, что АЦБ, взаимодействуя с виментином, присутствующим на мембране предшественников остеокластов, обладают способностью индуцировать дифференцировку остеокластов посредством стимуляции синтеза фактора некроза опухоли (ФНО)- α и хемокина интерлейкина (ИЛ)-8 и тем самым стимулировать резорбцию костной ткани. По данным экспериментальных исследований, АЦБ могут вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) при отсутствии признаков воспаления [24]. Этот эффект опосредуется ИЛ-8 зависимым механизмом. Недавно получены данные, свидетельствующие об активации оси ИЛ-23/Th17 клетки [25], как фактора формирования “провоспалительного” потенциала АЦБ [26]. Установлено, что ИЛ-23 обладает способностью индуцировать “провоспалительный” профиль гликозилирования молекулы IgG за счет подавления экспрессии фермента β -галактозид- α 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазматических и плазматических клетках в продромальную фазу экспериментального артрита и у пациентов с ранним РА. Это соответствует результатам исследований, свидетельствующих о низкой эффективности моноклональных

антител к ИЛ-17 или ИЛ-17 рецепторам при развернутом РА [27].

Рассматривая факторы, индуцирующие цитруллинирование, как потенциальный механизм формирования аутоантигенного репертуара, в первую очередь обращается внимание на курение, которое вызывает образование цитруллинированных белков [28]. У здоровых людей (без клинических признаков поражения суставов), в сыворотках которых обнаруживаются РФ и/или АЦБ, при компьютерной томографии с высоким разрешением выявляют нарушения структуры легочной ткани [29]. Наряду с тканью легких, важным местом образования ПТМ белков является ткань десен. Во многих исследованиях было показано увеличение распространенности РА у пациентов с периодонтитом, а также связь между развитием периодонтита, серопозитивностью по РФ/АЦБ и активностью РА [30]. Полагают, что это связано со способностью *Porphyromonas gingivalis* (периодонтальный патоген) активировать цитруллинирование белков-мишеней для АЦБ (фибриноген, α -энолазы). Другим “патогеном”, индуцирующим эндоцитруллинирование, является *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Среди генетических факторов предрасположенности к развитию РА лучше всего изучены антигены класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) (HLA-DR1) в рамках концепции “общего” (*shared*) эпитопа (SE) [31]. Установлено, что специфическая аминокислотная последовательность, локализуемая в антигенсвязывающем участке HLA-DRB1*01, *04 и *010 (а также, вероятно, некоторых молекул HLA класса I), ассоциируется с риском развития АЦБ-позитивного РА. Молекулярной основой для данной ассоциации является тот факт, что положительный заряд этого участка молекулы HLA блокирует связывание аргинин-содержащих пептидов, но облегчает (и усиливает аффинность) взаимодействие с пептидами, содержащими цитруллин [32]. В процессе широкомасштабного скрининга генома у пациентов с РА получены данные о роли других генов [33], к которым относятся гены, участвующие в активации Т-клеток – RPTN22 (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*), CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) и STAT4 (*signal transducer and activator of transcription 4*) [33]. Особое внимание привлечено к полиморфизму RPTN22, от которого зависят “порог активации” Т-клеток и негативная селекция В-клеток, а, следовательно, формирование “аутоиммунного” репертуара Т- и В-лимфоцитов. Недавно было показано, что у пациентов, имеющих факторы риска развития РА, наблюдается нарушение функциональной активности RPTN22, ведущее к гиперцитруллинированию белков мононуклеарных клеток периферической крови [34].

Клинические перспективы

В течение последнего десятилетия, благодаря расшифровке ведущих иммунных механизмов развития РА, для лечения этого заболевания разработан (и продолжают

разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов. К ним относятся ГИБП (моноклональные антитела и рекомбинантные белки, блокирующие активность “провоспалительных” цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов), и новые синтетические препараты (так называемые “малые молекулы”), интерферирующие с внутриклеточными сигнальными белками, регулирующие синтез медиаторов воспаления [35-37]. Наряду с разработкой новых лекарственных препаратов, совершенствуется стратегия фармакотерапии РА, сформулированная в рамках концепции “Лечение до достижения цели; Treat To Target”. Она базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (*tight control*) противовоспалительной терапии БПВП, в первую очередь метотрексатом (МТ), а при необходимости ГИБП, начиная с дебюта болезни (“окно возможности”) [38] и даже на “преклинической” стадии в рамках профилактики этого заболевания [39]. Однако, несмотря на большие успехи в лечении РА, которые привели к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от решения [40]. Это определяется отсутствием чувствительных и специфичных диагностических и прогностических биомаркеров на ранней стадии заболевания и, что самое главное, гетерогенностью механизмов развития как в дебюте, так и в процессе прогрессирования РА, затрудняющей персонализацию терапии у пациентов [41,42]. Более того, стало очевидным, что селективное блокирование медиаторов воспаления с использованием инновационных лекарственных препаратов нередко ассоциируется с “первичной” неэффективностью, “вторичной” резистентностью, развитием генерализованной иммуносупрессии (как это может наблюдаться на фоне лечения БПВП и глюкокортикоидами), парадоксальной активацией аутоиммунного процесса и утяжелением течения сопутствующих заболеваний. В то же время, поиск новых “мишеней” для фармакотерапии РА затруднен, поскольку характер иммунопатологических нарушений у пациентов может существенно отличаться от воспалительного процесса, который имеет место при моделировании артрита у лабораторных животных [43].

Препараты, ингибирующие ФНО- α , используются для лечения РА на протяжении многих лет и фактически являются родоначальниками направления терапии, связанного с применением ГИБП при этом заболевании [44]. Ингибиторы ФНО- α дают многообразные эффекты на ревматоидное воспаление: подавление активации стромальных клеток, выживаемости воспалительных клеток, синтеза воспалительных медиаторов (цитокины, хемокины, липидные медиаторы), матриксных металлопротеиназ, ангиогенеза (активация эндотелиальных клеток, неоваскуляризация, экспрессия клеточных молекул адгезии), лимфоангиогенеза, костного метаболизма (остеокласт-опосредованная костная резорбция), гиперноцицепции (центральная и периферическая сенситизация нейронов и др.), нормализация

функции Т регуляторных (reg) клеток [45]. В то же время необходимо принимать во внимание важнейшие гомеостатические функции ФНО- α – защиту от экзогенных и эндогенных патогенов, участие в органогенезе и лимфогенезе, регенерации тканей (нервная и хрящевая ткани, ремоделирование кардиомиоцитов и др.), подавление туморогенеза, иммунорегуляцию (десенсибилизация макрофагов, апоптоз воспалительных клеток). Очевидно, что подавление гомеостатических эффектов ФНО- α может приводить к развитию характерных для ингибиторов ФНО- α нежелательных реакций: инфекционные осложнения (в том числе оппортунистические инфекции), реактивация туберкулезной инфекции, индукция аутоиммунных реакций (волчаночно-подобный синдром, демиелинизация, псориаз, саркоидоз), увеличение риска злокачественных новообразований, в первую очередь лимфопролиферативных опухолей [46]. Рациональная стратегия, направленная на повышения эффективности фармакотерапии ингибиторами ФНО- α (как и другими ГИБП), в первую очередь связана с их комбинацией с МТ, обладающим синергическими механизмами действия с этими препаратами и подавляющим их иммуногенность (синтез анти-лекарственных антител) [47]. Недостаточная эффективность ингибиторов ФНО- α при РА может быть связана с существованием определенных ФНО-зависимых субтипов РА, генетическими факторами, ассоциирующимися с эффективностью или резистентностью к терапии, различной ролью ФНО- α на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) и/или существованием реципрокных “обратных связей” между ФНО- α и другими “провоспалительными” цитокинами в рамках “цитокиновой сети”. ФНО- α проявляет выраженный синергизм в отношении провоспалительной и деструктивной активности с другим важнейшим провоспалительным цитокином – ИЛ-17, а на фоне лечения ингибиторами ФНО- α наблюдается увеличение числа Th17 клеток и концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови, ассоциирующиеся с резистентностью к терапии этими препаратами. Это создает основу для разработки нового подхода к лечению РА, связанного с “двойным” ингибированием ФНО- α и ИЛ-17 с использованием “биспецифических” антител [48]. В настоящее время в процессе лабораторных и ранней стадии клинических исследований находятся несколько биспецифических антител к ИЛ17/ФНО- α . Особый интерес представляют исследования российских ученых (“БИОКАД”), которые разработали биспецифические моноклональные антитела к ФНО- α и ИЛ-17 (BCD-121). По данным экспериментальных исследований, BCD-121 демонстрирует противовоспалительную активность в тестах *in vitro* и *in vivo*, причем специфическая активность BCD-121 в отношении мишеней ФНО- α и ИЛ-17 выше, чем у моноклональных антител к ФНО- α (адалиумаб) и моноклональных антител к ИЛ-17. Альтернативная возможность повышения эффективности и безопасности ингибиторов ФНО- α основана на разработке нового поколения препаратов, селективно подавляющих “про-

воспалительную” биоактивность ФНО- α , не затрагивая гомеостатические функции этого цитокина [45]. Это связано с функциональной дихотомией сигнальных путей, опосредуемых ФНО рецепторами (R) типа 1 (патогенетические) и типа 2 (гомеостатические). В настоящее время сконструированы ингибиторы ФНО- α , блокирующие в первую очередь ФНОR1 и являющиеся селективными агонистами ФНОR2 или объединяющие функции антагонистов/агонистов соответствующих ФНОR.

ИЛ-6 – плейотропный цитокин, который синтезируется многими иммунными клетками и проявляет многообразные провоспалительные биологические эффекты, занимающие важное место в иммунопатогенезе РА [49]. С позиций разработки ингибиторов ИЛ-6 необходимо иметь в виду, что этот цитокин осуществляет передачу внутриклеточного сигнала двумя путями: классическая сигнализация, обусловленная связыванием ИЛ-6 с мембранным (m) ИЛ-6 рецептором (R), и транс-сигнализация (*trans-signalling*). Для понимания сути этой проблемы необходимо напомнить, что ИЛ-6R не имеет тирозинкиназного домена и поэтому не участвует в передаче внутриклеточного сигнала, для чего необходим другой белок, представляющий собой мембранный гликопротеин с молекулярной массой 130 кДа, – gp130 (ИЛ-6R β цепь, CD130). При этом, наряду с mИЛ-6R, существует растворимая (r) форма ИЛ-6R (без трансмембранного и цитоплазматического доменов), которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого ферментами ADAM-17 и ADAM-10 (*a disintegrin and metalloproteinase domain*). Связывание rИЛ-6R с ИЛ-6 приводит к образованию комплекса, который обладает способностью связываться с gp130 и индуцировать передачу ИЛ-6 зависимого активационного сигнала (транс-сигнализация) в клетках, не экспрессирующих mИЛ-6R. Оба пути сигнализации проводят к активации JAK (*Janus family tyrosine kinase*) тирозин киназы (JAK1, JAK2 и Tyk2), в свою очередь, вызывающей рекрутирование и фосфорилирование факторов транскрипции STAT-1 и STAT-3, которые регулируют синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов. Полагают, что транс-сигнализация ИЛ-6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе патогенных провоспалительных эффектов ИЛ-6, в то время как классическая сигнализация, опосредуемая ИЛ-6R, в большей степени участвует в регуляции гомеостаза, в том числе острого воспаления (как защитной реакции организма на повреждение тканей), гемопоэза, метаболизма липидов, глюкозы, целостности эпителиального барьера. Наиболее хорошо охарактеризованным ингибитором ИЛ-6 является тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6R [37]. В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных как в отношении ИЛ-6R, так и самого ИЛ-6 [50]. Какovy патогенетические и клинические различия между блокированием ИЛ-6R или самого ИЛ-6 при РА и как это может повлиять на выбор препарата в контексте персонализированной терапии, не ясно,

поскольку все эти препараты обладают способностью подавлять как классическую сигнализацию, так и “транс-сигнализацию”, опосредуемую ИЛ-6. В связи с этим особый интерес представляет изучение клинической эффективности селективного блокирования “транс-сигнализации” ИР-6 с помощью растворимого gp130 рекомбинантного белка (оламкицепт) или моноклональных антител, подавляющих связывание gp130 с комплексом ИЛ-6/ИЛ-6R [50].

По современным представлениям патологическая активация и экспансия Th17 клеток – основной источник семейства “провоспалительных” цитокинов ИЛ-17A→ИЛ-17F, играет ведущую роль в развитии РА и других иммуновоспалительных заболеваний [51,52]. Эти цитокины (в первую очередь ИЛ-17A) дают разнообразные (плейотропные) эффекты на различные клеточные популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое (защита от инфекций) и патофизиологическое (хроническое иммунное воспаление) этого класса цитокинов. В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ-17 в иммунопатогенезе РА [53]. Это послужило стимулом для разработки ГИБП, действие которых основано на блокировании патологических эффектов ИЛ-17 и других цитокинов (ИЛ-23, ИЛ-22 и др.), участвующих в активации Th17 клеток. Однако, как уже отмечалось, результаты клинических исследований свидетельствуют о низкой (или умеренной) эффективности моноклональных антител к ИЛ-17 или к ИЛ-17R при РА [27,53], что контрастирует с выраженным положительным эффектом этих препаратов при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, а также псориазе. Это может быть связано с тем, что активация оси ИЛ-17/ИЛ-23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на самых ранних стадиях РА [26], а именно в период формирования “провоспалительного” потенциала АЦБ [25], играющих важную роль в иммунопатогенезе РА. Таким образом, место ГИБП, блокирующих ИЛ-17 и/или ИЛ-23, при РА требует дальнейшего изучения.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) – провоспалительный цитокин, участвующий в дифференцировке и пролиферации миелоидных клеток, включая нейтрофилы, дендритные клетки (ДК) и макрофаги, миграции и пролиферации клеток сосудистого эндотелия (ЭК) [54]. ГМ-КСФ синтезируется миелоидными клетками, лимфоцитами, хондроцитами, фибробластами, остеобластами и ЭК и индуцируется липополисахаридом (ЛПС), ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-23. Связывание ГМ-КСФ с гетеродимерным рецептором ГМ-КСФ индуцирует активацию JAK-STAT, а также PI3K (*phosphoinositide-3-kinase*) и MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) сигнальных путей. ГМ-КСФ усиливает эффекторные функции нейтрофилов и макрофагов, экспрессию клеточных молекул адгезии, синтез провоспалительных цитокинов, активацию макрофагов. Кроме того, ГМ-КСФ участвует в развитии, созревании, антиген-презенти-

рующей функции и синтезе цитокинов ДК. ГМ-КСФ экспрессируется в синовиальной мембране у пациентов с РА и присутствует в высокой концентрации в синовиальной жидкости. В опытах *in vitro* было показано, что ГМ-КСФ индуцирует пролиферацию синовиальных фибробластов и резистентность ДК к иммуносупрессивному действию “противовоспалительного” цитокина ИЛ-10. Все это вместе взятое позволяет рассматривать ГМ-КСФ как перспективную мишень для лечения РА. Маврилимуаб (МАВ) представляет собой моноклональные антитела против α -цепи рецептора ГМ-КСФ. В серии исследований было показано, что на фоне лечения МАВ наблюдается снижение активности РА, при этом развития тяжелых нежелательных реакций отмечено не было [55]. Другой препарат этого класса намилумаб (AMG203; pamilumab) по данным рандомизированных клинических исследований фазы Ib эффективно контролирует воспаление суставов при РА [56].

Как уже отмечалось, среди многообразных механизмов развития РА особое внимание привлечено к патологической активации В-клеток, ведущей к гиперпродукции патогенных аутоантител (РФ, АЦБ и др.), активации аутореактивных Т-клеток, синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-12 и др.). Это послужило теоретической базой для успешного применения ритуксимаба (РТМ) (химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов) при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях, характеризующихся гиперпродукцией аутоантител [57,58]. Наряду с РТМ, разработаны другие моноклональные антитела, вызывающие деплецию или модуляцию функциональной активности В-клеток [59], которые условно подразделяют на 2 основные категории: тип I и тип II. Антитела типа I распознают CD20 в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и, связываясь с С1q компонентом комплекса, индуцируют комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность (КЗКЦ) и в меньшей степени антитело-зависимую (IgG Fc) клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). Напротив, антитела типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связываются с С1q, но являются сильными индукторами клеточной гибели, связанной с CD20-зависимой сигнализацией. В настоящее время разработано два новых представителя моноклональных антител к CD20 типа I – окрелизумаб и офатумумаб. Как и РТМ, офатумумаб вызывает деплецию В-клеток за счет КЗКЦ и АЗКЦ, но распознает другой эпитоп CD20. Этот препарат проходит апробацию при РА в рамках клинических исследований фазы III. Испытание моноклональных антител типа II при РА пока не планируется. Другими потенциальными В-клеточными мишенями являются CD19 и Fc γ RIIB (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory Motif [ITIM]-containing inhibitor receptor*) и BAFF/APRIL (*B cell activating factor/a proliferation-inducing ligand*). Особый интерес представляют BAFF/APRIL, которые принадлежат к

суперсемейству ФНО. Моноклональные антитела к BAFF (белимуаб, табалумаб) оказались весьма эффективными при системной красной волчанке (СКВ), но не продемонстрировали противовоспалительной активности при РА [60]. Другой препарат, одномоментно блокирующий BAFF и APRIL, атацицепт также оказался неэффективным при РА (в том числе в комбинации с РТМ), а его применение ассоциировалось с нарастанием риска инфекционных осложнений [61,62].

В настоящее время доказана важная роль Трег в контроле прогрессирования воспаления при РА [63,64]. Примечательно, что многие лекарственные препараты, используемые для лечения РА (МТ, ингибиторы ФНО- α , ТЦЗ), обладают способностью восстанавливать супрессорную функцию Трег, что коррелирует с их противовоспалительными эффектами [64]. Проводятся исследования, направленные на разработку подходов к коррекции дефектов Трег при РА. В опытах *in vitro* было показано, что моноклональные антитела к CD28 (TGN141112/ТАВQ8), обладающие свойствами “суперагониста” CD28, способны восстанавливать функцию Трег при РА [65]. В то же время необходимо иметь в виду, что попытка назначения высоких доз этих антител здоровым добровольцам привела к развитию тяжелой нежелательной реакции – синдрома “высвобождения цитокинов”. Другой препарат трегализумаб, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела против уникального эпитопа CD4 Т-клеток, расположенного в IgG-подобном домене 1 С2 типа, обладает способностью активировать Трег клетки [66]. Однако, несмотря на положительные результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования фазы I и фазы II (TREAT 2b), дальнейшие испытания этого препарата при РА приостановлены.

К крупным достижениям фармакологии 21 века относится разработка нового класса лекарственных препаратов, представляющих собой низкомолекулярные (<1 kDa) химически синтезированные вещества, предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – киназы – ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, регулирующей синтез цитокинов [67]. Согласно новой классификации противоревматических препаратов, они относятся к таргетным БПВП [68]. Напомним, что семейство нерцепторных тирозинкиназ включает более 10 молекул, среди которых особый интерес представляют Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные с цитоплазматическими белками, получившими название STAT. Охарактеризованы четыре типа JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2) и около 40 цитокинов (как провоспалительных, так и противовоспалительных), которые используют для внутриклеточной сигнализации путь JAK-STAT. В настоящее время для лечения РА разработано несколько JAK-ингибиторов. Тофацитиниб (ТОФА) – первый представитель этого класса препаратов, который официально зарегистрирован для лечения РА и включен в клинические рекомендации по лечению этого заболева-

ния [69-71]. ТОФА блокирует преимущественно JAK1 и JAK3. Профиль эффективности и безопасности ТОФА при РА сходен с таковым ГИБП [72]. Другой ингибитор JAK – барицитиниб, преимущественно блокирующий JAK1 и JAK2, также продемонстрировал высокую противовоспалительную активность в различных подгруппах пациентов с РА [73] и недавно зарегистрирован Европейским медицинским агентством для лечения РА под торговым названием Олумиант (Olumiant). С успехом завершают клиническую апробацию 2 селективных ингибитора JAK1 – филготиниб (filgotinib) и FBT-494 [74-77], применение которых может иметь определенные преимущества перед другими препаратами этой категории, в первую очередь за счет снижения риска нежелательных реакций, связанных с ингибированием JAK2 и JAK3.

Тирозинкиназа Bruton (ВТК) – нерцепторная тирозинкиназа, которая экспрессируется главным образом в В-клетках и миелоидных клетках (макрофаги и ДК) [78] и играет важную роль в регуляции функции В-клеток. По данным экспериментальных исследований, у мышей с коллагеновым артритом мутация ВТК снижает “чувствительность” к развитию артрита. Разработано несколько ингибиторов ВТК, однако их эффективность и безопасность при РА требуют дальнейшего изучения.

PI3K (*phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate kinase*) – липид-сигнальная киназа, которая фосфорилирует фосфоинозитид и приводит к образованию фосфорилированных инозитол липидов. PI3K участвует в регуляции роста, пролиферации, апоптоза, адгезии и миграции лейкоцитов, а ингибиторы PI3K подавляют развитие коллагенового артрита [79]. В настоящее время ингибитор PI3K – идилалисид (idelalisib) проходит клиническую апробацию в онкогематологии при хроническом лимфолейкозе и неходжкинской лимфоме, однако перспективы его использования при РА не ясны.

Дендритные клетки (ДК) играют центральную роль в развитии врожденного и приобретенного иммунитета [80]. Незрелые ДК, фагоцитируя клетки, подвергнутые апоптозу, приобретают свойства так называемых “толерогенных” ДК, которые синтезируют “иммуносупрессорные” цитокины и индуцируют развитие толерантности Т-клеток (Т-клеточная анергия, клональная делеция Трег, супрессия дифференцировки Т-клеток). Напротив, нарушение клиренса “апоптотных” клеток способствует образованию “иммуногенных” ДК. У пациентов с РА под влиянием провоспалительных цитокинов наблюдается активация синовиальных ДК, которые, синтезируя ИЛ-12 и ИЛ-23, способствуют поляризации иммунного ответа по Th1 и Th17 типам. При коллагеновом артритом введение толерогенных ДК в низких дозах подавляет прогрессирование артрита, что ассоциируется с активацией Трег и подавлением антиген-специфической активации Th1 и Th17 клеток. В настоящее время изучаются возможности антиген-специфической терапии аутологичными ДК, направленной на восстановление иммунной толерантности к потенциальным аутоантигенам. Напомним, что в крови пациен-

тов с РА обнаруживаются аутореактивные Т-клетки, распознающие цитруллинированные белки, которые являются мишенями для патогенных АЦБ. Проведено первое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы I эффективности иммунотерапии аутологичными ДК (для их индукции использовали обработку ингибитором NF-κB и 4 цитруллинированными пептидами) при РА [81]. Лечение не сопровождалось развитием нежелательных лекарственных реакций и приводило к снижению числа эффекторных (эфф) Т-клеток и увеличению соотношения Трег/Тэфф. Положительная динамика лабораторных показателей коррелировала с уменьшением интенсивности клинических симптомов, характеризующих активность ревматоидного воспаления. В другом недавнем исследовании толерогенные ДК моноцитарной природы, выделенные из крови пациентов с РА, были получены путем фармакологической модуляции (обработка дексаметазоном, витамином D и агонистом Толл-подобных рецепторов 4) [82]. Введение ДК в различных дозах в полость сустава не сопровождалось обострением артрита, но эффективность в отношении синовита (по данным артроскопии) и клинических параметров (индексы DAS28 и HAQ) была умеренной или отсутствовала. Очевидно, что лечение толерогенными ДК может быть наиболее эффективным на ранней стадии заболевания и лимитировано выбором аутоантигенов, иммунодоминантный профиль которых во многих случаях не известен. Необходимо принимать во внимание и потенциальную иммуногенность ДК, особенно при введении в высоких дозах.

Заслуживает внимания направление в лечении РА, связанное с регуляцией функции парасимпатической нервной системы с помощью биоэлектронной активации блуждающего нерва [83]. Ранее этот метод стал широко использоваться для лечения эпилепсии и депрессии. По данным клинических исследований, у пациентов с РА при стимуляции блуждающего нерва наблюдается снижение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6) в сыворотке, которое коррелирует с положительной динамикой индексов активности РА [84].

Различные неспецифические болевые мышечно-скелетные и внесуставные симптомы могут наблюдаться у пациентов в “преклинической” фазе РА [4,85]. Установлено, что пациенты с “клинически подозрительной артралгией” (*clinically suspected arthralgia*), у которых отмечаются боли в суставах при отсутствии воспаления, имеют высокий риск прогрессирования заболевания с развитием РА. Для стратификации пациентов с недифференцированным артритом (НДА) в зависимости от риска развития РА был разработан “предсказательный алгоритм” (*prediction rule*) [86], а совсем недавно – новый клинический алгоритм, позволяющий выделить пациентов с артралгиями, у которых имеется риск развития РА [87].

Доказано, что раннее назначение МТ снижает риск развития РА у пациентов с НДА [88,89]. В настоящее

время проведены или планируются исследования, целью которых является предотвращение развития РА у пациентов с НДА или пациентов, имеющих только “клинически подозрительные артралгии”. Большой интерес представляют результаты исследования PROMPT (Probable Rheumatoid Arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment), посвященного оценке эффективности лечения МТ у пациентов с НДА в отношении снижения риска его прогрессирования в РА [90,91]. При стратификации пациентов с НДА в зависимости от риска прогрессирования в достоверный РА с использованием “прогностического алгоритма” оказалось, что в группе высокого риска частота развития РА через 5 лет наблюдения у пациентов, получавших МТ, составила 55%, а в группе плацебо – 100% (p=0,011). Кроме того, отмечено достоверное замедление развития РА в группе МТ по сравнению с плацебо (p<0,001) и увеличение частоты “безлекарственной” ремиссии (36% против 0%; p=0,027). Эти данные свидетельствуют о том, что раннее назначение МТ позволяет предотвратить развитие РА в группе высокого риска прогрессирования заболевания. Следует подчеркнуть, что эффективность МТ при РА, в том числе на ранней стадии заболевания, теоретически очень хорошо обоснована [47] и подтверждена многочисленными данными исследований на модели экспериментального артрита [43].

Недавно были представлены предварительные результаты многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования PRAIRI (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in the Earliest Phase of the Disease), в которое были включены пациенты с артралгиями и положительными результатами АЦБ и РФ [92]. Больные были рандомизированы на 2 группы: одна инфузия РТМ или плацебо. Средняя продолжительность проспективного наблюдения составила 30 месяцев, в течение которых артрит развился у 30 пациентов. В группе плацебо артрит имел место у 16 (40%) из 60 больных в течение в среднем 11,5 месяцев, а в группе РТМ – у 14 (34%) из 41 пациента в течение в среднем 16,5 месяцев (p<0,0001).

Таким образом, иммунный ответ против цитруллин-рированных белков является ключевым механизмом развития РА на всех стадиях заболевания. Новые данные, касающиеся роли АЦБ в развитии боли и костной резорбции при отсутствии воспаления, патогенетически обосновывают существование “преклинической” фазы заболевания, характеризующейся артралгиями и гиперпродукцией аутоантител. Эти данные имеют большое значение для разработки новых подходов к профилактике прогрессирования РА в группах риска [39,93], а, следовательно, кардинального улучшения прогноза заболевания.

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388(10055):2023-38.
2. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:638-41.
3. Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention.

- Arthritis Rheumatol 2016;68:779-88.
4. Boeters DM, Raza K, Vander Helmvan Mil AHM. Which patients presenting with arthralgia eventually develop rheumatoid arthritis? The current state of the art. *RMD Open* 2017;3(2):e000479.
5. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389(10086):2328-37.
6. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2017;13(2):79-86.
7. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis* 2015;18:379-81.
8. Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther* 2009;11:247.
9. Cantagrel A, Degboe Y. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified self-protein. *Joint Bone Spine* 2016;83:11-7.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
11. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2016;2(1):e000009.
12. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:114-152.
13. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systemic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2015;2015:8.
14. Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, et al. Determinants of mortality among postmenopausal women in the Women’s health initiative who report rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66:497-507.
15. Humphreys J, van Nies JAB, Chipping J, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohort. *Arthritis Res Ther* 2014;16:483.
16. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptide as autoantigen in rheumatoid arthritis – relevance to treatment. *Autoimmune Rev* 2014;13:1114-20.
17. Malmstrom V, Cartina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(2):79-86.
18. Yarwood A, Huizinga TWJ, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):199-209.
19. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2017;83:95-112.
20. Seeling M, Bruckner C, Nimmerjahn F. Differential antibody glycosylation in autoimmunity: sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(10):621-30.
21. Corsiero E, Pratesi F, Prediletto E, et al. NETosis as source of autoantigens in rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2016;7:485.
22. Harre U, Georgess D, Bang H et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012;122:1791-802.
23. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis* 2016;75:721-9.
24. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis* 2016;75:730-8.
25. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:415-29.
26. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol* 2017; 18:104-13.
27. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология* 2017;55:68-86.
28. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:3-18.
29. Joshua V, Chatzidionisyou K, Catrina AI. Role of the lung in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:31-41.
30. Cheng Z, Meade J, Mankia K, et al. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:19-30.
31. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
32. Scally SW, Petersen J, Law SC, et al. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 2013;210:2569-82.
33. Yarwood A, Huizinga TWJ, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:199-209.
34. Chang HH, Liu GY, Dwivedi N et al. A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22. *JCI Insight* 2016; 1(17):e90045.
35. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389(10086):2338-48.
36. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389(10086):2328-37.
37. Насонов Е.Л. (ред). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва, ИМА-ПРЕСС, 2013.

38. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
39. Cope AP. Emerging therapies for pre-RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31(1):99-111.
40. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389:2328-37.
41. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:63-8.
42. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunology* 2017 21;46:183-96.
43. Dekkers JS, Schoones JW, Huizinga TW, et al. Possibilities for preventive treatment in rheumatoid arthritis? Lessons from experimental animal models of arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2017;76: 458-67.
44. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol* 2015;27:55-62.
45. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenetic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:49-62.
46. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:612-27.
47. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология* 2015;53:421-33.
48. Taylor PC, Williams RO. Combination cytokine blockade: the way forward in therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2015;67:14-6.
49. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;15:448-57.
50. Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:152-60.
51. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med* 2016;22:230-41.
52. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Annu Rev Med* 2016;67:337-53.
53. McInnes IB, Porter D, Siebert S. Choosing new targets for rheumatoid arthritis therapeutics: too interesting to fail? *Arthritis Rheum* 2017;69:1131-4.
54. Wicks IP, Roberts AW. Targeting GM-CSF in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:37-48.
55. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4 Suppl 98):39-44.
56. Huizinga TW, Batalov A, Stoilov R, et al. Phase Ib randomized, double-blind study of nanimulab, an anti-granulocyte macrophage colony-stimulating factor monoclonal antibody, in mild-to-moderate rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017;9:53.
57. Насонов Е.Л. (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012:55–93.
58. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Hasenkamp J, Huerta-Yopez S. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections. *Clin Rev Oncol. Hematol* 2016;97:275-90.
59. Franks SE, Getahun A, Hogarth PM, Cambier JC. Targeting B cells in treatment of autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2016;43:39-45.
60. Stohl W, Merrill JT, McKay JD, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging Study. *J Rheumatol* 2013;40(5):579-89.
61. Genovese MC, Kinnman N, de La Bourdonnaye G, et al. Atacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1793–803
62. van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis Rheum* 2015;67:2828-36.
63. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2014; doi:10.1038/nrhheum.2014.105.
64. Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Дыйканов Д., Насонов Е.Л. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2016;54:442-55.
65. Tabares P, Berr S, Romer PS, et al. Human regulatory T cells are selectively activated by low-dose application of the CD28 superagonist TGN1412/TAB08. *Eur J Immunol* 2014;44:1225–36.
66. Konig M, Rharbaoui F, Aigner S, et al. Tregalizumab – a monoclonal antibody to target regulatory T cells. *Front Immunol* 2016;7:11.
67. O’Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:173-82.
68. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:3-4.
69. Smolen JS, Landewé R, Bijlma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960-77.
70. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2016;68:1-26.
71. Насонов Е.Л. (ред) Ревматоидный артрит. В книге: Российские клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа; 2017:17-57
72. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 May 8; 5: CD012657.
73. Kuriya B, Cohen MD, Keystone E. Baricitinib in rheumatoid arthritis: evidence-to-date and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9:37-44.
74. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis* 2016;doi:10.1136/annrheumdis-2016-210104.
75. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis*. 10.1136/annrheumdis-2016-210105.
76. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a phase IIB study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2016;68: 2857–66.
77. Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. A phase IIB study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2016; 68:2867–77.
78. Corneth OB, Klein Wolterink RG, Hendriks RW. BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016;393:67-105.
79. Malemud CJ. The PI3K/Akt/PDEN/mTOR pathway: a fruitful target for inducing cell death in rheumatoid arthritis? *Future Med Chem* 2015;7:1137-47.
80. Coutant F, Miossec P. Altered dendritic cell functions in autoimmune diseases: distinct and overlapping profiles. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:703-15.
81. Benham H, Nel HJ, Law SC, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med* 2015;7:290.
82. Bell GM, Anderson AE, Diboll J, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:227–34.
83. McAllen RM, Cook AD, Khiew HW et al. The interface between cholinergic pathways and the immune system and its relevance to arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:87.
84. 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; 113:8284–9.
85. Jutley GS, Latif ZP, Raza K. Symptoms in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:59-70.
86. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007;56:433–40.
87. van Steenberghe HW, Aletaha D, Baart-van de Voorde LJJ. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:491-6.
88. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014;73:861–70.
89. Lopez-Olivo MA, Kakpovbia-Eshareturi V, des Bordes J, et al. Treating early undifferentiated arthritis: A systematic review and meta-analysis of direct and indirect trial evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017. doi: 10.1002/acr.23474.
90. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.
91. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, et al. Brief Report: clinical trials aiming to prevent rheumatoid arthritis cannot detect prevention without adequate risk stratification: A trial of methotrexate versus placebo in undifferentiated arthritis as an example. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:926-31.
92. Gerlag DM, Safy M, Majer KI, Tas SW, et al. A single infusion of rituximab delays the onset of arthritis in subjects at high risk of developing RA [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/a-single-infusion-of-rituximab-delays-the-onset-of-arthritis-in-subjects-at-high-risk-of-developing-ra/>. Accessed May 20, 2017.
93. Deane KD, Striebich CC, Holers VM. Editorial: prevention of rheumatoid arthritis: now is the time, but how to proceed? *Arthritis Rheum* 2017;69:873-7.

Rheumatoid arthritis: modern concepts of evolution and new treatments

E.L. Nasonov

The author reviews the current concepts of pathogenesis of rheumatoid arthritis and promising approaches to its treatment and prevention.

Key words. *Rheumatoid arthritis, treatment, prevention, DMARDs.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (1), 6-13.