

# Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназы у пациентов с ревматоидным артритом

Бобкова А.О.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель лечения ревматоидного артрита (РА) — достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Для лечения РА применяется широкий спектр базисных противовоспалительных препаратов, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназы (иЯК). Однако даже при использовании ГИБП и иЯК цели терапии РА удается добиться лишь у 40–60% пациентов. Недостаточный ответ на ГИБП и иЯК требует переключения пациентов на другие препараты как из одной группы, например ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$ , так и на препараты с другим механизмом действия. Необходимость изменения терапии может быть связана с ее неэффективностью вследствие различных иммунных, генетических и эпигенетических механизмов, с развитием неблагоприятных реакций, а также с коморбидной патологией. До настоящего времени не определены предикторы, позволяющие однозначно прогнозировать эффективность того или иного класса ГИБП и иЯК, а также оценивать необходимость и стратегию смены терапии.

В обзоре рассмотрены эффективность различных классов ГИБП и иЯК при РА, частота и факторы риска, ассоциированные с необходимостью переключения пациентов на другие препараты, роль хемокинов как перспективных маркеров ответа на лечение РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы ЯК; смена терапии; факторы риска; хемокины.

**Контакты:** Анастасия Олеговна Бобкова; [nasta07041@gmail.com](mailto:nasta07041@gmail.com)

**Для ссылки:** Бобкова АО, Ли́ла АМ. Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназы у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2023;17(3):82–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-82-88

## Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis

Bobkova A.O.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia.

The goal of treatment of rheumatoid arthritis (RA) is to achieve remission or low disease activity. A wide range of disease-modifying antirheumatic drugs is used for the treatment of RA, including biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAKi). However, even with the use of bDMARDs and JAKi, this goal can be achieved only in 40–60% of patients. Insufficient response to bDMARDs and JAKi is the reason for switching to other drugs from the same group, such as tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, and to drugs with a different mechanism of action. The need to change therapy may be associated with its ineffectiveness due to various immune, genetic and epigenetic mechanisms, with the development of adverse reactions, as well as with comorbid pathology. To date, there is no certain predictors of effectiveness of a particular bDMARDs and JAKi and of the need and strategy for changing the therapy.

The review considers the effectiveness of various classes of bDMARDs and JAKi in RA, the frequency and risk factors associated with the need to switch patients to other drugs, the role of chemokines as promising markers of response to RA treatment.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; biological disease-modifying antirheumatic drugs; JAK inhibitors; switching; risk factors; chemokines.

**Contact:** Anastasia Olegovna Bobkova; [nasta07041@gmail.com](mailto:nasta07041@gmail.com)

**For reference:** Bobkova AO, Lila AM. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(3):82–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-82-88

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней ин-

валидации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Популяция больных РА очень гетерогенна, при этом клинический фенотип заболевания зависит от ряда генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов

(курение, изменение микробиома полости рта и кишечника, метаболические нарушения, условия жизни, коморбидные заболевания и др.). В патологический процесс при РА вовлекаются внутриклеточные сигнальные пути, активация которых индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИЛ6 и др. [3]. Индивидуальные вариации молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза РА, могут определять различный ответ пациентов на патогенетическую терапию, особенно при использовании таргетных препаратов.

В последние десятилетия в фармакотерапии РА достигнуты большие успехи благодаря внедрению в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иЯК), которые позволяют воздействовать на конкретные молекулярные или клеточные мишени, непосредственно участвующие в патогенезе заболевания [3, 4]. К ГИБП, используемым для терапии РА, относятся ингибиторы ФНО $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) — адалимумаб (АДА), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ) и инфликсимаб (ИНФ); блокатор костимуляции Т-лимфоцитов — абатацепт (АБЦ); ингибитор рецептора CD20 — ритуксимаб (РТМ); ингибиторы рецептора ИЛ6 (иИЛ6Р) — тоцилизумаб (ТЦЗ), левилимаб, сарилумаб; ингибитор ИЛ6 — олокизумаб, а также три иЯК — тофацитиниб (ТОФА), барицитиниб и упадацитиниб [5].

Цель лечения РА — достижение ремиссии или низкой активности заболевания (НАЗ) в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat to target, T2T) [6–8]. Однако в реальной практике это возможно далеко не у всех пациентов с РА. По данным К. Лаурег и соавт. [9], которые провели анализ 19 регистров больных РА, получавших ГИБП и иЯК (всего 31 846 курсов), ремиссия/НАЗ по CDAI (Clinical Disease Activity Index) при использовании иФНО $\alpha$  зарегистрирована у 16/54% больных, ингибиторов костимуляции — у 12/50%, иИЛ6Р — у 16/55%, иЯК — у 15/56%. Согласно результатам метаанализа 31 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ, n=82 450), ремиссии по DAS28 при РА после 12 и 24 мес терапии достигают в среднем соответственно 21,5 и 23,5% пациентов [10]. По данным голландского регистра DREAM, включавшего 2220 больных РА, получавших ГИБП, ремиссия по DAS28 была зафиксирована у 27%, НАЗ — у 34%, при этом ремиссия по жестким критериям ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) Boolean отмечалась лишь у 6% пациентов [11]. Аналогичные данные были получены D.A. Pappas и соавт. [12] при анализе американского регистра CORRONA (n=4816). Через 1 год после начала наблюдения ремиссия по CDAI отмечена у 17,6%, НАЗ — у 39,9% пациентов, получавших иФНО $\alpha$ , и у 16,3 и 41,6% пациентов соответственно, использовавших ГИБП с другим механизмом действия.

Приведенные данные показывают, что многие пациенты с РА, которым были назначены ГИБП или иЯК, не достигают цели лечения и нуждаются в изменении терапии. Этот факт хорошо иллюстрируют данные британского регистра: из 22 934 пациентов с РА, начавших лечение ГИБП/иЯК, 10 823 был назначен другой препарат из той же группы (второй ряд), 5056 — препараты третьего ряда, 2128 — четвертого, 767 — пятого и 292 — шестого. Наиболее часто ис-

пользуемыми препаратами первого ряда были иФНО $\alpha$ . Ремиссии и НАЗ по DAS28 в дебюте терапии удалось достичь в 17 и 29% случаев, после первого переключения — в 13 и 23%, с третьего по шестое — в 8–13% и 17–22% соответственно [13]. В когортном исследовании К. Томаса и соавт. [14], наблюдавших 1317 пациентов с РА в течение как минимум 12 мес, смена ГИБП потребовалась в 22% случаев. В целом, по данным А. Рубберт-Рот и соавт. [4], примерно 30–40% пациентов с РА, получавших иФНО $\alpha$  в течение 2 лет, были вынуждены переходить на другую терапию из-за первичного/вторичного отсутствия ответа или развития неблагоприятных реакций (НР).

#### Изменение терапии: разные стратегии

До настоящего времени выбор препарата первой линии для лечения РА и последующего изменения терапии во многом носит эмпирический характер [15]. Для продолжения терапии после первого неудачного применения иФНО $\alpha$  (исторически именно эти препараты относятся к первой линии ГИБП) существует *два основных подхода: переход на другой иФНО $\alpha$  внутри одной группы, т. е. переключение (cycling), или назначение препарата с другим механизмом действия — замена (swapping)* [16]. Рекомендации EULAR не включают эти определения и не указывают на предпочтительное использование какой-либо конкретной стратегии, предполагая, что все риски последующего лечения будут тщательно взвешены перед переключением [7]. Однако в случае неэффективности двух иФНО $\alpha$  рекомендуется назначить препарат с другим механизмом действия [7].

В ряде исследований было показано, что у стратегии замены может быть некоторое преимущество по сравнению с переходом на второй иФНО $\alpha$  у пациентов, которые не отвечают на исходную терапию препаратом данной группы [17]. Так, Y.H. Lee и S.C. Bae [18] недавно проанализировали сравнительную эффективность и безопасность различных терапевтических стратегий, доступных для пациентов с РА, адекватно не отвечающих на терапию иФНО $\alpha$ . Было установлено, что использование ТЦЗ в качестве ГИБП второй линии наиболее часто позволяет добиваться раннего хорошего ответа и имеет приемлемый профиль безопасности. Интересные данные были представлены в РКИ EXCELERATE, в котором сравнивались два иФНО $\alpha$  (ЦЗП и АДА) после неудачной терапии метотрексатом (МТ). Частота ответа по ACR20 через 12 нед была сопоставима: 71 и 69%. Не ответивших на терапию пациентов переводили на другой иФНО $\alpha$ , и частота ответа по ACR20 была значительно ниже, чем исходная: 44% при переключении с АДА на ЦЗП и 40% при переключении с ЦЗП на АДА [19].

К сожалению, в значительной части случаев наблюдается недостаточный ответ при использовании нескольких ГИБП или иЯК. В настоящее время пациентов, у которых активность заболевания не удается контролировать, несмотря на применение двух или более ГИБП с различными механизмами действия или иЯК, выделяют в особую группу труднолечимого РА — D2T RA (difficult to treat RA) [20]. Для разработки оптимальной тактики ведения таких пациентов могут представлять интерес следующие вопросы: в чем причина терапевтических неудач; какие механизмы участвуют в формировании неэффективности; существуют ли предикторы неэффективности терапии; какими должны быть тактика и стратегия смены ГИБП/иЯК?

**Факторы риска неэффективности ГИБП/иАК**

Все причины, приводящие к формированию резистентности, принято делить на факторы, потенциально влияющие на воспалительную активность, и факторы, определяющие сохранение симптомов, напрямую не связанных с воспалительной активностью. Наличие этих факторов требует различных терапевтических подходов [21]. Воспалительная активность может сохраняться из-за лекарственной резистентности, которой способствуют курение, употребление алкоголя, ожирение и особенности иммунологического ответа (включая формирование противолечательных антител) [22]. Кроме того, воспалительная активность может сохраняться при невозможности проведения адекватной терапии вследствие НР или противопоказаний, связанных с коморбидными заболеваниями, а также из-за низкой комплаентности пациентов [23]. При оценке статуса больного большое значение могут иметь ожирение, остеоартрит и фибромиалгия, а также депрессия и тревога, которые вносят свой вклад в клиническую картину заболевания, приводя к завышенной оценке его активности [24–26].

По данным N.M.T. Roodenrijs и соавт. [21], более низкий социальный статус пациентов (в том числе низкий уровень образования) на момент начала РА независимо был связан с потребностью в изменении терапии. Также независимо и статистически значимо связаны с формированием недостаточного ответа на ГИБП НР, коморбидные заболевания, некомплаентность и расхождения в желании менять лечение между пациентом и ревматологом (предложение интенсифицировать лечение было сделано в 37 и 6% случаев соответственно). У пациентов с недостаточным ответом на лечение значимо чаще встречались фибромиалгия, депрессия и тревожность. В исследовании KURAMA пациенты, соответствующие критериям D2T РА, изначально имели значительно более высокий уровень ревматоидного фактора (РФ), более высокую активность заболевания, более выраженное нарушение функции и более высокую распространенность легочных и неврологических заболеваний, чем пациенты с хорошим ответом на базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [27]. Международный опрос 410 врачей показал, что среди коморбидных заболеваний, влияющих на развитие D2T РА, эксперты-ревматологи выделяют сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, злокачественные новообразования, сахарный диабет, остеопороз, болевой синдром, болезни легких и почек, депрессию, ожирение, патологию желудочно-кишечного тракта и остеоартрит [28]. Согласно британскому реестру ГИБП, к факторам, определяющим необходимость многократной смены терапии, можно отнести женский пол, высокую активность РА в дебюте, курение, ожирение и низкий социальный статус [29]. Недавно опубликованный Y. Khader и соавт. [30] систематический обзор и метаанализ показал, что пожилой возраст, женский пол, курение, ожирение, плохой функциональный статус, высокая активность заболевания и повышенная СОЭ снижают вероятность достижения ремиссии при использовании ГИБП у больных РА.

R. Watanabe и соавт. [20] были выделены следующие факторы, способствующие формированию D2T РА: высокая исходная активность, серопозитивность по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, возрастная патология (переломы, саркопения, клеточное/иммунное старение, когнитивные нарушения), злокачественные опухоли

в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни почек, патология печени и фибромиалгия, пародонтит, инфекционные заболевания и тромбоз в анамнезе, ожирение, а также несоблюдение режима лечения и курение. Однако было отмечено, что эти факторы могут различаться в зависимости от пола, страны и расы.

**Механизмы, лежащие в основе неэффективности**

Развитие РА связано с гетерогенными клеточными и иммунными механизмами [31]. Так, описаны четыре морфологических вида изменений синовиальной ткани при РА: лимфоидный, миелоидный, малоиммунный и фиброидный, каждый из которых характеризуется уникальной экспрессией генов [32].

При *лимфоидном* варианте преимущественно экспрессируются гены, связанные с активацией и дифференцировкой В- и Т-лимфоцитов, продукцией иммуноглобулинов и сигнализацией цитокинов (JAK/STAT), активно представлены антигены CD19, CD20, CD38, CXCL13. Преобладание лимфоцитарной реакции может способствовать прогрессированию синовита и определять плохой ответ на иФНОα [32].

При *миелоидном* варианте преобладает экспрессия генов, связанных с пролиферацией миелоидных клеток, их хемотаксисом, синтезом иФНОα и ИЛ1β, сигнализацией Toll- и NOD-подобных рецепторов, Fc-опосредованным фагоцитозом. Происходит активация генов ядерного пути (NF-κB), секреция воспалительных хемокинов CC (CCL) 2 и ИЛ8. В синовии преобладают активные макрофаги (M1), и в этом случае можно ожидать лучший ответ на иФНОα [32].

*Малоиммунная* синовиальная ткань главным образом экспрессирует ген ИЛ6 и компоненты его рецептора — ИЛ6R, ИЛ6ST/gp130 и STAT3. Этот вариант синовии характеризуется низкой выраженностью воспаления и накоплением противовоспалительных макрофагов (M2), что коррелирует с плохим ответом на иФНОα и анти-В-клеточные препараты [32].

В *фиброидной* синовиальной ткани преимущественно экспрессируются гены, участвующие в регуляции фибробластоподобных синовиоцитов, остеокластов и остеобластов: гены трансформирующего фактора роста, сосудистого эндотелиального фактора роста и костного морфогенетического пептида (BMP). Помимо этого, отмечается значительная экспрессия генов Wnt-пути при низкой активности многих процессов иммунной системы, обусловленных В-клетками, иммуноглобулинами, миелоидными клетками, врожденного иммунного ответа (включая сигнализацию NOD-подобных рецепторов) и хемотаксических процессов. Этот фенотип синовита при РА может ассоциироваться с плохим ответом на иФНОα [32].

Целесообразность оценки фенотипа РА в зависимости от клеточного состава синовии для выбора ГИБП была продемонстрирована в РКИ R4RA, в котором сравнивалась эффективность РТМ и ТЦЗ у 164 больных РА в зависимости от клеточного состава синовиальной оболочки. Низкое содержание В-лимфоцитов (подтвержденное гистологически и с использованием РНК-секвенирования) ассоциировалось со значимо лучшим эффектом ТЦЗ [33].

На эффективность ГИБП могут влиять также индивидуальные особенности врожденной и адаптивной иммунной системы. Так, высокое содержание моноцитов, экспрессирующих рецептор ФНОα, соотносится с хорошим ответом



на иФНОα [34]. Вместе с тем большое число NK-клеток коррелировало с высокой эффективностью ТЦЗ [35]. Важную роль в ограничении аутоиммунного процесса играет повышение содержания Т-регуляторных клеток CD4<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> CD25 (Treg) [36]. Поэтому увеличение их числа ассоциируется с хорошим ответом на терапию и высокой вероятностью достижения ремиссии. Данный эффект продемонстрирован для ТЦЗ и АБЦ [37, 38].

Большое значение в формировании резистентности к ГИБП придается продукции В-клетками блокирующих антител. Их синтез наиболее часто (у 30–50% пациентов) отмечается при лечении химерными (ИНФ) и гуманизированными иФНОα (АДА, ЦЗП и ГЛМ) [39, 40]. Добавление к терапии МТ снижает образование антител к ГИБП и сопровождается лучшим клиническим ответом, что может быть связано с подавлением ранней активации Т- и В-клеток и дополнительным противовоспалительным эффектом самого МТ [4, 41].

#### Влияние генетических и эпигенетических факторов

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) могут быть расположены либо в регуляторных, либо в кодирующих областях генов, существенно изменяя экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и их рецепторов. Это может оказывать существенное влияние на действие ГИБП, мишенями которых являются данные молекулы. Например, более благоприятный ответ на лечение иФНОα был обнаружен у носителей полиморфизма rs28362491-94ins/del ATTG в промоторе NF-κB1, в то время как у гомозиготных носителей Т-аллеля SNP rs187084-1486T>C в промоторе Toll-подобного рецептора 9 эффективность лечения была значительно ниже [42]. Рецептор Fcγ регулирует иммунные реакции посредством взаимодействия с антителами (включая ГИБП) и экспрессируется на всех иммунных клетках. Нуклеотидная замена rs396991-596 T>G в гене рецептора FcγB вызывает повышение аффинности к IgG и коррелирует с более сильным иммунологическим ответом и большей эффективностью РТМ, а носители генотипа с более низкой аффинностью лучше реагировали на ТЦЗ [43].

Посттрансляционные модификации ДНК могут увеличивать доступность для факторов транскрипции. Например, метилирование ДНК в сайтах CpG приводит к подавлению экспрессии ряда генов [44]. Еще один вариант регуляции экспрессии генов — влияние микроРНК, коротких одноцепочечных молекул, которые комплементарно связываются с участками мРНК и блокируют их трансляцию путем расщепления комплекса микроРНК и мРНК. Поэтому экспрессия микроРНК может способствовать изменению эффективности ГИБП. Так, у пациентов с неэффективностью нескольких ГИБП была выявлена экспрессия микроРНК23а, 24-2 и 27а [45].

#### Хемокины

Одним из перспективных биомаркеров ответа на БПВП являются хемокины — хемотаксические цитокины, регулирующие миграцию иммунных клеток при физиологических и патологических процессах [46]. Большинство хемокинов секретируется во внеклеточное пространство, где они реализуют свою функцию путем связывания со специфическими хемокиновыми рецепторами. Важно, что хемокиновые ре-

цепторы обладают разной специфичностью: например CXCR4 связывает только CXCL12, тогда как CCR1 может взаимодействовать с шестью различными лигандами [46].

Хемокины способствуют развитию и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток. Так, взаимодействие CXCL12 с соответствующим рецептором (CXCR4) необходимо для нормального развития множества линий иммунных клеток, включая В-клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки и плазматоцитодендритные клетки [47]. Таким образом, хемокины и их рецепторы выполняют важнейшую функцию в координации неспецифических и адаптивных иммунных реакций. Дисбаланс в системе хемокинов может привести к нарушению иммунореактивности с возникновением аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний, в том числе к развитию хронического воспаления у пациентов с РА [47]. Многочисленные исследования показали, что в сыворотке крови, синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с РА по сравнению со здоровыми лицами повышена концентрация многих хемокинов: CXCL5 (CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL12, CXCL13 и CXCL16), CCL2 (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25). Участие хемокинов в патогенезе РА связано с привлечением нейтрофилов (CXCL1, CXCL2, CXCL5 и CXCL8) [48], цитотоксических Т-лимфоцитов (CXCL10) [49] и В-лимфоцитов (CXCL13) [50].

Можно выделить основные направления иммунных процессов, ассоциированные с хемокинами. Так, ось CXCL12/CXCR4 способствует миграции моноцитов, повышению синтеза матриксной металлопротеиназы (ММП) 9 и ММП13 в хондроцитах человека, ангиогенезу [51]. Оси CCL20/CCR6, CXCL12/CXCR4 и CXCL13/CXCR5 регулируют миграцию В-лимфоцитов в синовиальную жидкость больных РА [52]. Инфильтрация синовиальных больных РА дендритными клетками и Т-клетками частично связана с CCL21 и его рецептором CCR7 [53]. В периферической крови, синовиальной жидкости и воспаленной синовиальной ткани больных РА была обнаружена подгруппа Т-хелперных клеток, экспрессирующих CCR6 [54]. CCL20, секретируемый фибробластоподобными синовиоцитами и остеобластами, способствует миграции Th17-клеток в синовиальную оболочку, индуцируя аутоиммунное повреждение сустава [3].

В серии исследований антагонистов рецепторов и/или нейтрализующих антител против хемокинов, включая CCR1, CCR5, CXCR4, CXCR7, CCL19, CXCL10, CXCL12 и CXCL13, было показано, что эти субстанции потенциально могут рассматриваться как фармакологические мишени при лечении РА [32, 47]. Так, у пациентов с РА, получавших ИНФ, ЭТЦ и ТЦЗ, наблюдалось значительное снижение уровня CCL20 в сыворотке крови [54]. Также сообщалось, что уровень CXCL13 и CCL19 снижался под действием РТМ, благодаря чему определение этих хемокинов может стать перспективным прогностическим тестом для оценки ответа на терапию данным препаратом [47, 51]. Аналогично уровень CCL2 и CCL3 существенно снижался на фоне терапии ТЦЗ [49]. Уровни CXCL10, CCL2 и CCL4 значительно снижались при использовании ИНФ наряду с уменьшением экспрессии хемокиновых рецепторов CCR2 и CXCR1 на Т-лимфоцитах [49]. У пациентов с РА, ответивших на иФНОα, исходный уровень CXCL10 и CXCL13 в сыворотке крови был выше, чем после терапии [55]. ТОФА вызывал значительное уменьшение экспрессии мРНК CCL2, CXCL10 и CXCL13 [49, 50].

## Заключение

Среди факторов, определяющих недостаточную эффективность БПВП при РА, следует выделить те, которые поддаются коррекции (курение, ожирение, низкая комплаентность, фибромиалгия, психоэмоциональные нарушения), и те, которые трудно изменить (например, необратимые структурные повреждения). Вместе с тем до настоящего времени нет однозначного мнения о том, какие именно ГИБП или иЯК следует использовать при смене терапии у пациентов с Д2Т РА. Имеются данные о преимуществе перехода на иИЛ6 и иЯК [56, 57]. При этом важен комплексный подход, включающий не только базисную терапию, но и адекватное обезболивание, коррекцию дисфункции ноцицептивной си-

стемы и психоэмоциональных нарушений, нефармакологические методы и медицинскую реабилитацию.

В последние годы появляются сообщения о возможности выбора оптимальной стратегии лечения РА ГИБП/иЯК с использованием различных технологических платформ, таких как машинное обучение и мультимедийный анализ. Необходимы дальнейшие исследования факторов риска и стратегий лечения Д2Т РА с привлечением геномной информации, омиксных технологий и др. [58]. И поскольку у пациентов в стадии ремиссии качество жизни, функциональные и структурные показатели значительно лучше, чем у пациентов с НАЗ, основной целью лечения РА должна быть именно ремиссия заболевания [59].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
2. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
3. Salomon-Escoto K, Kay J. The "Treat to Target" Approach to Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Nov;45(4): 487-504. doi: 10.1016/j.rdc.2019.06.001. Epub 2019 Aug 9.
4. Rubbert-Roth A, Szaby MZ, Kedves M, et al. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019 Dec;18(12): 102398. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102398. Epub 2019 Oct 19.
5. Smolen JS. Treat to Target in Rheumatology: A Historical Account on Occasion of the 10<sup>th</sup> Anniversary. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Nov;45(4):477-85. doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.001. Epub 2019 Aug 16.
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1): 1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
7. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
8. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857.
9. Lauper K, Iudici M, Mongin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct;81(10):1358-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586. Epub 2022 Jun 15.
10. Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):727-38. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7. Epub 2018 Oct 19.
11. De Punder YM, Franssen J, Kievit W, et al. The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1610-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes078. Epub 2012 Apr 26.
12. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):96-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217209. Epub 2020 Jul 21.
13. Zhao SS, Kearsley-Fleet L, Bosworth A, et al. Effectiveness of sequential biologic and targeted disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):4678-86. doi: 10.1093/rheumatology/keac190.
14. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, et al. Treatment patterns and achievement of the treat-to-target goals in a real-life rheumatoid arthritis patient cohort: data from 1317 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Sep 28;12:1759720X20937132. doi: 10.1177/1759720X20937132. eCollection 2020.
15. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Паневин ТС и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):427-37. [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):427-37. (In Russ.)].
16. Taylor PC, Matucci Cerinic M, Alten R, et al. Managing inadequate response to initial anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: optimising treatment outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Aug 16;14:1759720X221114101. doi: 10.1177/1759720X221114101. eCollection 2022.
17. Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):305-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2.
18. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2016 Nov;19(11):1103-11. doi: 10.1111/1756-185X.12822. Epub 2015 Dec 22.
19. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2763-74. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31651-8. Epub 2016 Nov 15.
20. Watanabe R, Okano T, Gon T, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Current concept and unsolved problems. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 24;9:1049875. doi: 10.3389/fmed.2022.1049875. eCollection 2022.
21. Roodenrys NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3778-88. doi: 10.1093/rheumatology/keaa860.

22. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):966-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212862. Epub 2018 Mar 27.
23. Xue AL, Wu SY, Jiang L, et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.00000000000006983.
24. Ruiz-Medrano E, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. The effect of concomitant hand osteoarthritis on pain and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct;38(10):2709-16. doi: 10.1007/s10067-019-04574-6. Epub 2019 May 10.
25. Roodenrijs NMT, Kedves M, Hamar A, et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021 Jan;7(1):e001511. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001511.
26. Machin AR, Babatunde O, Haththotuwa R, et al. The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5):1471-82. doi: 10.1007/s10067-019-04900-y. Epub 2020 Jan 2.
27. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med*. 2022 Mar;45(1):35-44. doi: 10.1080/25785826.2021.1928383. Epub 2021 May 25.
28. Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, et al. Whole EULAR Task Force on development of EULAR recommendations for the comprehensive management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1705-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213687. Epub 2018 Sep 7.
29. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al. BSRBR-RA Contributors Group. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1405-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213378. Epub 2018 Jul 6.
30. Khader Y, Beran A, Ghazaleh S, et al. Predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Dec;41(12):3615-27. doi: 10.1007/s10067-022-06307-8. Epub 2022 Aug 16.
31. Zhao J, Guo S, Schrodri SJ, He D. Molecular and Cellular Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Clinical Implications. *Front Immunol*. 2021 Nov 25;12:790122. doi: 10.3389/fimmu.2021.790122. eCollection 2021.
32. Dennis G Jr, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R90. doi: 10.1186/ar4555. Epub 2014 Apr 30.
33. Humby F, Durez P, Buch MH, et al.; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):305-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2.
34. Meusch U, Krasselt M, Rossol M, et al. In vitro response pattern of monocytes after tmTNF reverse signaling predicts response to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *J Transl Med*. 2015 Aug 7;13:256. doi: 10.1186/s12967-015-0620-z.
35. Dafen CI, Gailhac S, Audio R, et al. High levels of natural killer cells are associated with response to tocilizumab in patients with severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):601-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu363. Epub 2014 Sep 16.
36. Jiang Q, Yang G, Liu Q, et al. Function and Role of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021 Apr 1;12:626193. doi: 10.3389/fimmu.2021.626193. eCollection 2021.
37. Nakachi S, Sumitomo S, Tsuchida Y, et al. Interleukin-10-producing LAG3+ regulatory T cells are associated with disease activity and abatacept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 16;19(1):97. doi: 10.1186/s13075-017-1309-x.
38. Kikuchi J, Hashizume M, Kaneko Y, et al. Peripheral blood CD4(+)CD25(+)CD127(low) regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 21;17(1):10. doi: 10.1186/s13075-015-0526-4.
39. Mok CC, Tsai WC, Chen DY, Wei JC. Immunogenicity of anti-TNF biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(2):201-11. doi: 10.1517/14712598.2016.1118457. Epub 2015 Dec 2.
40. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Oct;10(10):612-27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123. Epub 2014 Aug 12.
41. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 May;86(3):301-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004. Epub 2018 Aug 3.
42. Gebura K, Swierkot J, Wysoczanska B, et al. Polymorphisms within Genes Involved in Regulation of the NF- $\kappa$ B Pathway in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 4;18(7):1432. doi: 10.3390/ijms18071432.
43. Jimenez Morales A, Maldonado-Montoro M, Martinez de la Plata JE, et al. FCGR2A/FCGR3A Gene Polymorphisms and Clinical Variables as Predictors of Response to Tocilizumab and Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2019 Apr;59(4):517-31. doi: 10.1002/jcph.1341. Epub 2018 Nov 20.
44. Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, van Roon J, et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3552-66. doi: 10.1093/rheumatology/keac114.
45. Wang J, Yan S, Yang J, et al. Non-coding RNAs in Rheumatoid Arthritis: From Bench to Bedside. *Front Immunol*. 2020 Jan 28;10:3129. doi: 10.3389/fimmu.2019.03129. eCollection 2019.
46. Sokol CL, Luster AD. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 Jan 29;7(5):a016303. doi: 10.1101/cshperspect.a016303.
47. Elemam NM, Hannawi S, Maghazachi AA. Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Rheumatoid Arthritis. *Immunotargets Ther*. 2020 Mar 9;9:43-56. doi: 10.2147/ITT.S243636. eCollection 2020.
48. Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Luster AD. Targeting the Chemokine System in Rheumatoid Arthritis and Vasculitis. *JMA J*. 2020 Jul 15;3(3):182-92. doi: 10.31662/jmaj.2020-0019. Epub 2020 Jul 13.
49. Lee JH, Kim B, Jin WJ, et al. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jul 19;19(1):163. doi: 10.1186/s13075-017-1353-6.
50. Pan Z, Zhu T, Liu Y, Zhang N. Role of the CXCL13/CXCR5 Axis in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2022 Mar 4;13:850998. doi: 10.3389/fimmu.2022.850998. eCollection 2022.
51. Murayama MA, Shimizu J, Miyabe C, et al. Chemokines and chemokine receptors as promising targets in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2023 Feb 13;14:1100869. doi: 10.3389/fimmu.2023.1100869. eCollection 2023.
52. Rempenault C, Mielle J, Schreiber K, et al. CXCR5/CXCL13 pathway, a key driver for migration of regulatory B10 cells, is defective in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):2185-96. doi: 10.1093/rheumatology/keab639.
53. Van Raemdonck K, Umar S, Palasiewicz K, et al. CCL21/CCR7 signaling in macrophages promotes joint inflammation and Th17-mediated osteoclast formation in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr;77(7):1387-99. doi: 10.1007/s00018-019-03235-w. Epub 2019 Jul 24.
54. Lee AY, Körner H. CCR6 and CCL20: emerging players in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol Cell Biol*. 2014 Apr;

- 92(4):354-8. doi: 10.1038/icb.2013.97. Epub 2014 Jan 7.
55. Zhang G, Liu HB, Zhou L, et al. CCL3 participates in the development of rheumatoid arthritis by activating AKT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Oct;22(20):6625-32. doi: 10.26355/eurev\_201810\_16137.
56. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, et al. Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):134. doi: 10.1038/s41598-021-04075-0.
57. Yoshii I, Sawada N, Chijiwa T. Clinical characteristics and variants that predict prognosis of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022 Nov;42(11):1947-54. doi: 10.1007/s00296-022-05124-1. Epub 2022 Apr 11.
58. Saevarsdottir S, Stefansdottir L, Sulem P, et al. Multiomics analysis of rheumatoid arthritis yields sequence variants that have large effects on risk of the seropositive subset. *Ann Rheum Dis*. 2022 Aug;81(8):1085-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221754. Epub 2022 Apr 25.
59. Nikiphorou E, Norton SJ, Carpenter L, et al. Remission vs low disease activity: function, quality of life and structural outcomes in the Early Rheumatoid Arthritis Study and Network. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1; 59(6):1272-80. doi: 10.1093/rheumatology/kez461.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.04.2023/19.05.2023/23.05.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» FURS-2022-008 (государственное задание № 1021051503137-7).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within basic scientific topic "Development of a personalized treatment program for refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Creation and approbation of a register of patients with rheumatoid arthritis resistant to disease-modifying antirheumatic drugs" FURS-2022-008 (state order № 1021051503137-7).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бобкова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>