

Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Лила¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ревматоидного артрита (РА), связанные с разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием стратегии лечения, позволяющих достигнуть ремиссии у многих пациентов, остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как определения понятия «ремиссия», ее характеристики и типов, так и подходов к оптимальной тактике «симптоматической» и «патогенетической» лекарственной терапии на разных стадиях болезни, применение которой позволит быстро индуцировать состояние ремиссии и поддерживать ее в долгосрочной перспективе. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение природы гетерогенности патогенетических механизмов РА, подходов к ранней диагностике, совершенствование методов мониторинга активности заболевания, биомаркеров эффективности и резистентности к терапии и, наконец, разработки дифференцированной терапии, в том числе связанной с поиском новых «терапевтических» мишеней.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ремиссия, рефрактерность, ингибиторы JAK киназы.

Для цитирования: Насонов Е.Л., Лила А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000259

Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues

E.L. Nasonov^{1,2}, A.M. Lila¹

¹V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Rheumatology of Professional Education Institute, Moscow, Russia

Success in a treatment of rheumatoid arthritis (RA), associated with a development of new medications and improving treatment strategies, allows to achieve remission in many patients. Despite this a lot of theoretical and clinical issues remain, including a definition of the term "remission", its characteristics and types as well as approaches to optimal tactics of "symptomatic" and "pathogenetic" drug therapy at different stages of the disease. Use of a such tactics will allow to induce quickly a state of remission and maintain it for a long term. Further research is needed which should be directed to investigation of a heterogeneity of RA pathogenetic mechanisms and to elaboration of approaches to its early diagnosis as well as to improving methods for monitoring a disease activity, biomarkers of efficacy and resistance to therapy, and finally, to developing of a differentiated therapy, including a search for new "therapeutic" targets.

Keywords: rheumatoid arthritis, remission, refractoriness, JAK kinase inhibitors.

For citation: Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. E.L. Nasonov, A.M. Lila. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000259

АЛА – антилекарственные антитела
АЦБ – аутоантитела к цитруллинированным белкам
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛР – нежелательные лекарственные реакции
РА – ревматоидный артрит

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
РФ – ревматоидные факторы
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
СРБ – С-реактивный белок
РГА – общая оценка состояния здоровья пациентом (patients global assessment)

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к инвалидности, развитию тяжелой коморбидной патологии (атеросклеротическое поражение сосудов, инфекции, депрессия, остеопоретические переломы и др.) и как следствие сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Гетерогенность патогенетических механизмов РА находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания и позволяет рассматривать РА не как «одну болезнь», а как клинко-иммунологический синдром [3, 4]. Внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных средств, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов «сигнальных молекул», и особенно

совершенствование стратегии лечения РА («Лечение до достижения цели» – «Treat To Target»), направленной на достижение ремиссии, привело к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании [2, 5–7]. Данные длительных проспективных исследований и национальных регистров свидетельствуют о том, что реализация этой стратегии действительно приводит к снижению риска потери трудоспособности, инвалидности и увеличению продолжительности жизни пациентов [8].

Тем не менее остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как характеристики состояния «ремиссия», так и подходов к оптимальной тактике «симптоматической» и «патогенетической» лекарственной терапии на разных стадиях болезни и возможности поддержания этого состояния в долгосрочной перспективе [9, 10]. Индексы активности, которые используются для динамической

оценки эффективности терапии и характеристики ремиссии при РА, позволяющие оценивать признаки воспаления (боль и припухлость суставов, лабораторные «острофазовые» показатели), но не «интенсивность» воспалительного поражения синовиальной оболочки и внутренних органов и вклада «аутоиммунного» компонента патогенеза РА [11, 12]. Важной составляющей этих индексов является весьма субъективный и недостаточно стандартизованный показатель «общая оценка состояния здоровья пациентом» (PGA – patients global assessment). В то же время у 1/3 пациентов с РА, у которых отсутствуют болезненные и припухшие суставы, а концентрация лабораторных маркеров воспаления [С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ)] находится в пределах нормы, сохраняется высокое значение показателя PGA [13]. Полагают, что несоответствие между PGA и другими компонентами индексов активности связано не с «резидуальным» воспалением, а с социальными и демографическими факторами, психологическими особенностями пациентов, коморбидностью, наличием вторичной фибромиалгии или остеоартрита [14]. Очевидно, что оптимальное ведение этих пациентов, направленное на достижение ремиссии, должно основываться не столько на интенсификации противовоспалительной терапии, сколько на подборе адекватной анальгезии, физиотерапии и реабилитации, коррекции психологических факторов (антидепрессанты и др.).

Одним из важнейших факторов возможности достижения ремиссии является раннее начало терапии, что соответствует концепции «окно возможности» (window of opportunity), однако около 1/3 пациентов с ранним РА не достигают состояния ремиссии [15, 16]. К факторам, которые ассоциировались с невозможностью достижения ремиссии, наряду с «тяжестью» самого РА, относятся женский пол, курение, сопутствующие (или коморбидные) состояния (ожирение и артериальная гипертензия), а также психологические факторы (тревога, депрессия и др.) [16–20]. Кроме того, обнаружение характерных для РА аутоантител к цитруллинированным белкам (АЦБ) и ревматоидных факторов (РФ) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в целом и меньшей вероятностью достижения ремиссии в частности [21].

В этой связи особый интерес привлекает так называемый рефрактерный РА, при котором достижение ремиссии, а иногда даже значимого снижения активности и замедления прогрессирования заболевания не представляется возможным, несмотря на использование всего арсенала терапевтических методов, которыми располагает современная ревматология [22, 23]. «Рефрактерный» РА, который определяется как отсутствие «ответа» на 3 последовательно назначаемых ГИБП с различными механизмами действия, наблюдается у 5–10% пациентов, а частичная «рефрактерность» имеет место значительно чаще [23, 24]. Так, по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), эффективность переключения (switch) на другой ГИБП у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), редко превышает 10%, а у 20% пациентов отмечено снижение эффективности «второго» ГИБП в течение 2 лет терапии [25]. Резистентность к терапии при РА может быть связана со многими факторами, имеющими как субъективную, так и объективную природу. Условно выделяют несколько подтипов «рефрактерности» к терапии при РА: множественную рефрактерность, связанную с особенностями

патогенеза РА, рефрактерность, развитие которой определяется нарушениями фармакокинетики ГИБП (в том числе и генетически детерминированными), и «мнимую» рефрактерность [22]. Очевидно, что несоответствие между наличием объективных признаков воспаления и самочувствием пациентов может быть одной из причин «мнимой» рефрактерности к терапии, которую связывают с плохо изученными биомеханическими факторами, «невоспалительной» природой боли (нарушение центральной сенситизации?), депрессией, фибромиалгией, особенностями психики пациентов, вторичными дегенеративными изменениями в суставах и др. [26–30]. При анализе экспрессии широкого спектра генов в синовиальных биоптатах, полученных от пациентов с РА, выделено по крайней мере 3 основных «геномных» субтипа синовиального воспаления, в том числе «высоковоспалительный» и «низковоспалительный». У пациентов с «высоковоспалительным» субтипом выявлена гиперэкспрессия «воспалительных» генов, серопозитивность по АЦБ и РФ, а концентрация СРБ коррелировала с выраженностью боли. Эти данные подтверждают представления о роли различных механизмов (воспалительных и нейрональных) в развитии боли как основного показателя активности у пациентов с РА [31]. Важные результаты получены при изучении распространенности синдрома фибромиалгии при РА с использованием динамической функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Ранее показано, что развитие болей при фибромиалгии связано с механизмами центральной сенситизации, для которой характерно нарушение функции головного мозга, в первую очередь связи между сетью пассивного режима работы мозга (default mode network) и корой островковой доли (insula), ответственной за формирование сознания, эмоций и др. Сходные изменения обнаружены у пациентов с РА, имеющих симптомы фибромиалгии. Это подтверждает положение о смешанном характере болей при РА, связанных не только с воспалением, но и с центральной сенситизацией [32]. Другой причиной резистентности к терапии может быть избыточная масса тела. Установлено, что у пациентов с РА с ожирением отмечают более выраженные признаки активности воспаления, интенсивность боли, чаще имеют место коморбидные заболевания и снижение эффективности ГИБП (ингибиторов ФНО- α), чем у пациентов с нормальной массой тела [33]. Среди причин резистентности к терапии следует принимать во внимание плохую приверженность к лечению, которая имеет место у 30–90% страдающих РА [34].

Рассматривая объективные причины лекарственной резистентности, следует в первую очередь иметь в виду гетерогенность РА как клинко-иммунологического синдрома, что затрудняет выбор «правильного» препарата, влияющего на преобладающие механизмы патогенеза заболевания, а также синтез нейтрализующих антилекарственных антител (АЛА), которые снижают эффективность ГИБП [35, 36].

Все это вместе взятое определило формирование нового направления в лечении РА, связанного с разработкой низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы JAK (Janus) киназы, так называемые якинибы (Jakiniibs) [37–39]. На молекулярном уровне иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты ингибиторов JAK реализуются за счет уникального механизма – обратимой ингибции сигнализации широкого спектра цитокинов и факторов роста, взаимодействующих с клеточными

Сведения об авторах:

Лила Александр Михайлович – д.м.н., проф., директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Контактная информация:

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д.м.н., проф., научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; e-mail: nasonov@itramn.ru

мембранными рецепторами (типа I и II), которые ассоциируются с молекулами сигнального пути JAK-STAT (signal transducer and activator of transcription). Напомним, что JAK-STAT опосредует сигнализацию более 50 цитокинов, интерферонов, факторов роста, являющихся важнейшими «регуляторами» иммунитета и гемопоэза [38]. В зависимости от селективности к различным изоформам ингибиторы JAK подразделяются на неселективные (пан) ингибиторы JAK и селективные ингибиторы JAK. Тофацитиниб – первый неселективный ингибитор JAK (блокирует преимущественно JAK1 и JAK3 и в меньшей степени JAK2), включенный в международные и российские клинические рекомендации по лечению РА, который классифицируется как «таргетный» синтетический базисный противовоспалительный препарат (БПВП) [1, 40–42]. Недавно для лечения РА зарегистрирован новый ингибитор JAK – барицитиниб, преимущественно блокирующий JAK1 и JAK2. Как и тофацитиниб, барицитиниб эффективен у пациентов, резистентных к БПВП и ГИБП, включая ингибиторы ФНО- α , блокатор костимуляции Т-клеток абатацепт и моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6 – тоцилизумаб [43]. По предварительным данным, эффективность барицитиниба не зависит от числа применяемых в прошлом ГИБП, к терапии которыми имела место резистентность [44, 45]. Примечательно, что эффективность абатацепта, голиумаба и ритуксимаба существенно снижена у пациентов с множественной резистентностью к предшествующей терапии ГИБП [46–48].

В целом создается впечатление, что способность ингибиторов JAK подавлять сигнализацию широкого спектра патогенетически значимых «провоспалительных» цитокинов может обеспечивать быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах РА, в том числе при рефрактерных формах этого заболевания. В этом отношении ингибиторы JAK в определенной степени напоминают наиболее мощные и универсальные противовоспалительные препараты – глюкокортикоиды, однако лишены недостат-

ков последних, связанными с депрессией оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и другими нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) [49].

Ингибиторы JAK как класс препаратов могут иметь потенциальные преимущества по сравнению с ГИБП. Во-первых, ГИБП блокируют только один «провоспалительный» цитокин, патогенетическое значение которого при различных субтипах РА и на разных стадиях иммунопатологического процесса может существенно различаться [50, 51]. Во-вторых, отмена эффектов только одного «провоспалительного» цитокина может непредсказуемо влиять на продукцию других «провоспалительных» или «антивоспалительных» цитокинов. С этим может быть связана недостаточная эффективность терапии или развитие НЛР, в том числе «парадоксальных» (аутоиммунные нарушения, развитие псориаза и др.) на фоне лечения ГИБП [52, 53]. Следует принимать во внимание и иммуногенность ГИБП, индуцирующих АЛА, которые могут приводить к «вторичной» неэффективности ГИБП [54]. Важным достоинством ингибиторов JAK является таблетированная форма препаратов, способствующая лучшей приверженности к лечению, по сравнению с парентеральным введением ГИБП, которые, кроме того, требуют особых условий транспортировки и хранения. Наконец, ингибиторы JAK представляют собой химически синтезированные субстанции, что в перспективе может привести к существенному снижению стоимости терапии.

В заключение необходимо подчеркнуть, что лечение РА по-прежнему остается сложной, во многом не решенной проблемой современной ревматологии. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение природы гетерогенности патогенетических механизмов РА, подходов к ранней диагностике, совершенствование методов мониторинга активности заболевания, биомаркеров эффективности и резистентности к лечению (персонифицированная терапия), поиск новых «терапевтических» мишеней.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 456 с. [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Edited by E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017; 456 p. (In Russ.)].
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-72. doi: 10.1001/jama.2018.13103
3. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
4. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018 Nov;17(11):1115-23. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
5. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15.
6. van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis - are we there yet? *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jan 30. doi: 10.1038/s41584-019-0170-5
7. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
8. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(10):249-62. doi: 10.1177/1759720X17720366
9. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
10. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1428-37.
11. Олюнин Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. *Современная ревматология*. 2014;2:15-20 [Olyunin YuA. Evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Current rheumatology*. 2014;2:15-20 (In Russ.)].
12. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, Mailliefert JF. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):149-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.04.008
13. Ferreira RJO, Dougados M, Kirwan JR, Duarte C, et al. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1573-8. doi: 10.1093/rheumatology/kex211
14. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:251.
15. van Nies JA1, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. 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(5):861-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130

16. Cook MJ, Diffin J, Scirè CA, Lunt M, MacGregor AJ, Symmons DP, Verstappen SM. Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk. *Arthritis Register*. 2016;55(9):1601-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew210
17. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1906-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211284
18. Matcham F, Davies R, Hotopf M, Hyrich KL, Norton S, Steer S, Galloway J. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):835-43. doi: 10.1093/rheumatology/kex528
19. Vittecoq O, Richard L, Banse C, Lequerré T. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):135-8. doi: 10.1016/j.jbspin. 2017. 12.004
20. Juan S, Jiabi Z. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018 Apr 7. pii: S1297-319X(18)30050-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.007
21. Martín-Mola E, Balsa A, García-Vicuna R, Gómez-Reino J, González-Gay MA, Sanmarti R, Loza E. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatol Int*. 2016;36(8):1043-63. doi: 10.1007/s00296-016-3506-3
22. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:966-9. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212862
23. de Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology*. 2017. doi:10.1093/rheumatology/kex349
24. Kearsley-Fleet L, De Cock D, Watson K, et al. Refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British society of rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69.
25. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
26. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2006-14. doi:10.1002/art.38682
27. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014;34:1275-80.
28. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:165-71.
29. Mian AN, Chaabo K, Wajed J, et al. Rheumatoid arthritis patients with fibromyalgic clinical features have significantly less synovitis as defined by power Doppler ultrasound. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:404.
30. Unger M, Alasti F, Supp G, Smolen JS, Aletaha D. The good, the bad and the ugly – refractory rheumatoid arthritis in 2016. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(Suppl 10): Abstract No. 3015. <http://acrabstracts.org/abstract/the-good-the-bad-and-the-ugly-refractory-rheumatoid-arthritis-in-2016/>
31. Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, Robine N, Geiger H, et al. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(5):690-701. doi: 10.1002/art.40428
32. Basu N, Kaplan CM, Ichescu E, et al. Neurobiological features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Feb 13. doi: 10.1002/art.40451
33. George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:6.
34. Pasma A, van Spijker A, Hazes JMW, Busschbach JJV, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18-28.
35. Romão VC, Vital EM, Fonseca JE, et al. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2017;19:1-13. doi:10.1186/s13075-017-1445-3
36. Schaevebeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology*. 2016;55: 210-20.
37. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
38. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521-46. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9
39. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, Bonelli M, Hasni S, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
40. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, 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(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
41. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
42. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
43. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018 May;78(7):761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4
44. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:1243-52.
45. Smolen JS, Kremer JM, Kartman CE, Schlichting DE, Xie L, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):900-8. doi: 10.1093/rheumatology/kex489
46. Schiff M, Kelly S, Le Bars M, Genovese M. Efficacy of abatacept in RA patients with an inadequate response to anti-TNF therapy regardless of reason for failure, or type or number of prior anti-TNF therapy used. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl 2):337.
47. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210-21.
48. Kremer JM, Tony H, Tak PP, Luggen M, Mariette X, Hessey E. Efficacy of rituximab in active RA patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl 2):326.
49. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233-47. doi: 10.1038/nri.2017.1
50. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207-14. doi: 10.1097/BOR
51. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):63-8. doi:10.1038/nrrheum.2015.171
52. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4
53. Toussiroit É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016 Jul 15;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239
54. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, Lula S, Hawes C, Kola B, Marshall L. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8

Поступила 20.02.2019