

# Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени

Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

<sup>1</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Евгений Львович Насонов;  
nasonov@iramn.ru

**Contact:**  
Evgeny Nasonov;  
nasonov@iramn.ru

Поступила 17.07.17



**Насонов Е.Л.** – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением, а нередко и с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР). Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, приведшие к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от разрешения. Это определяется отсутствием «чувствительных» и «специфических» «диагностических» и «прогностических» биомаркеров на ранней стадии заболевания и, что самое главное, гетерогенностью механизмов иммунопатогенеза как в дебюте, так и в процессе прогрессирования РА, затрудняющими персонализацию терапии у пациентов. Селективное блокирование медиаторов воспаления с использованием инновационных лекарственных препаратов нередко ассоциируется с «первичной» неэффективностью, «вторичной» резистентностью, развитием генерализованной иммуносупрессии, парадоксальной активацией аутоиммунного процесса и утяжелением течения сопутствующих коморбидных 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. В статье обсуждаются новые препараты, применяемые в ревматологии для лечения РА или находящиеся на разных стадиях «преклинических» или клинических исследований: ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ17, анти-В-клеточная терапия, биспецифические антитела, блокаторы JAK (и других сигнальных молекул), биоэлектронная активация блуждающего нерва, иммунотерапия дендритными клетками и другие виды терапии, а также подходы к вторичной профилактике РА у пациентов с недифференцированным артритом и «клинически подозрительной артралгией», имеющих высокий риск развития РА. Расшифровка механизмов патогенеза РА и хронического воспалительного процесса, в целом, создала предпосылки для разработки новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения этого заболевания, внедрение которых в клиническую практику должно привести к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; цитокины.

**Для ссылки:** Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–419.

## PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW STRATEGY, NEW TARGETS Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immunoinflammatory (autoimmune) disease manifested by progressive joint destruction, systemic inflammation of the internal organs, and a wide range of comorbidities associated with chronic inflammation and frequently with adverse drug reactions. However, despite the major advances in the early diagnosis and treatment of RA, which have led to the radical improvement of prognosis in many patients, the problem of pharmacotherapy for RA is far from being solved. This is determined by a lack of sensitive and specific diagnostic and prognostic biomarkers in the early stage of the disease and, most importantly, by the heterogeneity of immunopathogenesis mechanisms in both at the onset of RA and during its progression, which make the personalization of therapy difficult in the patients. Selective block of inflammatory mediators with innovative medicines is frequently associated with primary inefficiency, secondary drug resistance, the development of generalized immunosuppression, the paradoxical activation of an autoimmune process, and the aggravation of comorbidities. At the same time, it is difficult to search for new RA pharmacotherapy targets since the nature of immunopathological disorders in patients can be substantially different from the inflammatory process that takes place when simulating arthritis in laboratory animals. The paper discusses the novel drugs that are used in rheumatology to treat RA or tested in different phases of preclinical or clinical trials, such as tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, interleukin-6 (IL-6), IL-17, anti-B cell therapy, bispecific antibodies, blockers of JAK (and other signaling

molecules), bioelectronic vagus nerve activation, dendritic cell-based immunotherapy, and other therapies, as well as approaches to secondary prevention of RA in patients with undifferentiated arthritis and clinically suspect arthralgia, who are at high risk for RA. Decoding the mechanisms underlying the pathogenesis of RA and a chronic inflammatory process as a whole has created preconditions for the design of novel medications for the prevention and treatment of this disease, the introduction of which into clinical practice should lead to a radical improvement of prognosis in this disease.

**Key words:** rheumatoid arthritis; biological agents; cytokines.

**For reference:** Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):409-419 (In Russ.).

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуно-воспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением, а нередко и с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) [1, 2]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2, 3]. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий: «преклинические», которые трансформируются в «симптоматические», завершающиеся формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА [4, 5]. В течение последнего десятилетия, благодаря расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза РА для лечения этого заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): моноклональные антитела (МАТ) 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, которые регулируют синтез медиаторов воспаления [2, 6]. 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 базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), а при необходимости — ГИБП, начиная с дебюта болезни («окно возможности») [7–9] и даже на «преклинической» стадии в рамках вторичной профилактики этого заболевания.

Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, приведшие к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов [1], проблема фармакотерапии РА далека от разрешения [9]. Это определяется отсутствием чувствительных и специфичных «диагностических» и «прогностических» биомаркеров на ранней стадии заболевания и, что самое главное, гетерогенностью механизмов иммунопатогенеза как в дебюте, так и в процессе прогрессирования РА, затрудняющими персонализацию терапии у пациентов [10–12]. Более того, стало очевидным, что селективное блокирование медиаторов воспаления с использованием инновационных лекарственных препаратов нередко ассоциируется с «первичной» неэффектив-

ностью, «вторичной» резистентностью, развитием генерализованной иммуносупрессии (как это может наблюдаться на фоне лечения БПВП и глюкокортикоидами), парадоксальной активации аутоиммунного процесса и утяжелением течения сопутствующих коморбидных 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 [13, 14].

Характеристика основных инновационных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии для лечения РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) или находящихся на разных стадиях «преклинических» или клинических исследований, представлена в табл. 1. Рассмотрим основные из них.

#### Ингибиторы фактора некроза опухоли $\alpha$

Препараты, ингибирующие ФНО $\alpha$ , используются для лечения РА в течение многих лет и фактически являются родоначальниками направления терапии, связанного с применением ГИБП при этом заболевании [15]. Ингибиторы ФНО $\alpha$  оказывают многообразные эффекты на ревматоидное воспаление: подавление активации стромальных клеток, выживаемости воспалительных клеток, синтеза воспалительных медиаторов (цитокины, хемокины, липидные медиаторы), матриксных металлопротеиназ (ММП), 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 T<sub>per</sub> [16]. В то же время необходимо принимать во внимание важнейшие гомеостатические функции ФНО $\alpha$  — защиту от экзогенных и эндогенных патогенов, участие в органогенезе и лимфогенезе, регенерации тканей (нервная и хрящевая ткань, ремоделирование кардиомиоцитов и др.), подавление туморогенеза, иммунорегуляция (десенситизация макрофагов, апоптоз «воспалительных» клеток). Очевидно, что подавление гомеостатических эффектов ФНО $\alpha$  может приводить к развитию характерных для ингибиторов ФНО $\alpha$  НЛР: инфекционные осложнения (в том числе оппортунистические инфекции), реактивация туберкулезной инфекции, индукция аутоиммунных реакций (волчаночно-подобный синдром, демиелинизация, Пс, саркоидоз), увеличение риска возникновения злокачественных новообразований, в первую очередь лимфопролиферативных опухолей [17].

Рациональная стратегия, направленная на повышение эффективности фармакотерапии ингибиторами ФНО $\alpha$  (как и других ГИБП), в первую очередь связана с их комбинацией с МТ, обладающим синергическими механизмами действия с этими препаратами и подавляющим их иммуногенность (синтез антилекарственных антител) [18].

Таблица 1 Новые направления фармакотерапии РА, связанные с применением мАТ и рекомбинантных белков

Мишень/препараты	Механизм	Результаты	Комментарий
<b>Ингибиторы ФНОα</b>			
мАТ к ФНОα: – инфликсимаб – голимумаб – адалимумаб – цертолизумаба пэгол	Блокирование связывания ФНО с ФНОР и тмФНОР	Регистрация	Высокая эффективность, риск развития НЛР. Зарегистрированы для лечения Пс, ПсА, АС, ЮРА (кроме инфликсимаба), воспалительных заболеваний кишечника
Рекомбинантный ФНОР-Fc: – этанерцепт	Блокирование связывания ФНО с ФНОР		
Блокирование рФНО/ФНОР1: – доминантно-негативный мутированный ФНО (XENP345 и XPro1595)  – ФНОР1 селективный мутированный антагонист (R1antTNF) – мАТ, специфичные к ФНОР1 (ATROSAB, MDS5541, TROS)	Взаимодействие с нативным растворимым ФНО с образованием неактивного гетеродимера, со сниженной способностью связываться с рецептором и способностью к сигнализации Селективное связывание с ФНОР1, не приводящее к сигнализации Поддержание конформации ФНОР1 в неактивном состоянии Индукция синтеза антител в ФНО	Экспериментальный артрит	Снижение риска инфекции
Анти-ФНО-вакцина: – инактивированный ФНОα конъюгирован с KLN белком-носителем		По данным фазы II – снижение активности артрита. Фаза III: запланированные «конечные точки» не достигнуты	Толерантность ФНО-специфических В-клеток, но не Т-клеток-памяти
<b>Ингибиторы ИЛ6</b>			
мАТ к ИЛ6Р: – тоцилизумаб – сарилумаб – NI-1201 – ALX-0061	Блокирование ИЛ6Р и рИЛ6Р	Регистрация: РА, ЮРА, ГКА РПКИ фазы III РПКИ фазы I–II РПКИ фазы I–II	Нежелательные реакции, вероятно связанные с «глобальным» подавлением сигнализации ИЛ6
мАТ к ИЛ6: – олокизумаб – клазакизумаб – серукумаб – силтуксимаб – EB1-029	Блокирование ИЛ6		Нежелательные реакции, вероятно связанные с «глобальным» подавлением сигнализации ИЛ6
Рекомбинантный белок gp130 Fc: – оламкицепт	Блокирование транс-сигнализации ИЛ6	Экспериментальный артрит	
<b>Ингибиторы ИЛ17</b>			
мАТ к ИЛ17: – секукимумаб (Cosentyx) – иксекизумаб (Taltz) – CNTO 6785 – CJM112 – BCD 085 – SCH-900117	Блокирование ИЛ17	РПКИ фазы III: эффект отсутствует и минимальный	Эффективен при Пс, ПсА и АС
мАТ к ИЛ17Р: – бродалумаб			
мАТ к ИЛ17А и ИЛ17F: – бимекизумаб – ALX-0761 – RG 7624			
<b>Ингибиторы ИЛ12/23</b>			
мАТ к ИЛ12/23 (p40): – устекинумаб (Stelara) – бриакинумаб (Ozespа)	Блокирование ИЛ12 и ИЛ23	РПКИ фазы II: эффект отсутствует	Эффективны при Пс и ПсА
<b>Ингибиторы ИЛ23 (p19)</b>			
мАТ к ИЛ23 (p19-субъединица): – гузелкумаб – тилдракизумаб – бразикумаб – ризакизумаб – мирикизумаб	Блокирование только ИЛ23 (но не ИЛ12)	РПКИ фазы II	Эффективны при Пс Исследования фазы II при болезни Крона, АС, ПсА
<b>Ингибиторы GM-CSF</b>			
мАТ к GM-CSFР: – маврилимумаб	Блокирование сигнализации GM-CSF	РПКИ II: эффект умеренный	
мАТ к GM-CSF: – намилумаб – MOR103	Блокирование эффектов GM-CSF	РПКИ	

Мишень/препараты	Механизм	Результаты	Комментарий
<b>Ингибиторы ИЛ21</b> мАТ к ИЛ21: – NNC-114-006	Блокирование эффектов ИЛ21	РПКИ фазы II: хороший эффект	
<b>Ингибиторы ИЛ22</b> мАТ к ИЛ22: – ILV-094 (фезакинумаб)	Блокирование эффектов ИЛ22	РПКИ фазы II: результаты не известны	
<b>Ингибиторы В-клеток</b> мАТ к CD20: – ритуксимаб  – офатумумаб	Деплеция В-клеток: подавление синтеза аутоантител провоспалительных цитокинов и активации Т-клеток	Регистрация для лечения РА  РПКИ фазы III: эффект выше, чем у РТМ	
<b>T<sub>рег</sub></b> Антитела к CD4 (без деплеции): – трегализумаб (VT-061) Суперагонист Т-клеток – мАТ к CD28 (TGN1412/ТАВ08)	Активирует T <sub>рег</sub> , связываясь с эпитопом домена 2 CD4  Активирует T <sub>рег</sub>	РПКИ фазы II: не эффективен  РПКИ фазы I/II: эффект не известен	Может вызывать синдром высвобождения цитокинов (необходимо титрование дозы)
Низкие дозы ИЛ2	Активация T <sub>рег</sub> независимо от T <sub>эфф</sub>	РПКИ фазы II: эффект не известен	
Аутологичные ДК, обработанные ингибитором NF-κB и 4 цитруллинированными пептидами (Rheumavax) Аутологичные ДК, обработанные дексаметазоном, витамином D <sub>3</sub> и монофосфорил липидом А (AutoDECRA)	Образование толерогенных ДК, восстанавливающих Т-клеточную толерантность и подавляющих синтез аутоантител  То же	РПКИ фазы I: клинический эффект  РПКИ фазы I: клинический эффект отсутствует	

**Примечание.** ФНОα – фактор некроза опухоли α, Пс – псориаз, ПсА – псориатический артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, T<sub>рег</sub> – Т-регуляторные клетки, T<sub>эфф</sub> – Т-эффекторные клетки, ДК – дендритные клетки, NF-κB – ядерный фактор каппа В.

Обсуждается возможность применения ингибиторов ФНОα в комбинации с блокаторами ангиогенеза (например, мАТ к сосудистому эндотелиальному фактору роста), препаратами, подавляющими деструкцию костной ткани (мАТ к ММП или рецепторному активатору NF-κB) или функциональную активность синовиальных фибробластов (ингибиторы кадгерина 11 – мембранной молекулы, регулирующей адгезию и воспалительный потенциал этих клеток) [19]. Недостаточная эффективность ингибиторов ФНОα при РА может быть связана с существованием определенных ФНО-зависимых субтипов РА, генетическими факторами, ассоциирующимися с эффективностью или резистентностью к терапии, различной ролью ФНОα на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) и/или существованием реципрокных «обратных связей» между эффектами ФНОα и другими «провоспалительными» цитокинами в рамках «цитокиновой сети» [20]. Например, ФНОα проявляет выраженный синергизм в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с другим важнейшим «провоспалительным» цитокином – ИЛ17. На фоне лечения ингибиторами ФНОα наблюдается увеличение числа Th17-клеток и концентрации ИЛ17 в сыворотке крови, ассоциирующейся с резистентностью к терапии этими препаратами [21]. Это создает основу для разработки новых подходов к лечению РА, связанному с «двойной ингибцией» ФНОα и ИЛ17 с использованием «биспецифических» антител [22]. В настоящее время в процессе лабораторных и ранней стадии клинических исследований находятся несколько биспецифических анти-

тел к ИЛ17/ФНОα [23], в том числе АВТ-122, включающие двойной вариабельный домен иммуноглобулина, один из Fab-фрагментов которого направлен против ФНОα, а другой – против ИЛ17, и COVA322 – рекомбинантная молекула, состоящая из полностью человеческих антител к ФНОα и фуномера (небольшой глобулярный белок с молекулярной массой 7 кДа), связывающий с высокой аффинностью ИЛ17А. Особый интерес представляют исследования российских ученых («БИОКАД»), которые разработали биспецифические мАТ к ФНОα и к ИЛ17 (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 ФНОα и ИЛ17 в 2–3 раза выше, чем у мАТ к ФНОα (адалimumаб) и мАТ к ИЛ17.

Альтернативная возможность повысить эффективность и безопасность ингибиторов ФНОα основана на разработке нового поколения препаратов, селективно подавляющих «провоспалительную» биоактивность ФНОα, не затрагивая гомеостатические функции этого цитокина. Это связано с функциональной дихотомией сигнальных путей, опосредуемых ФНО-рецепторами (R) типа 1 (патогенетические) и типа 2 (гомеостатические; см. табл. 1). В настоящее время сконструированы ингибиторы ФНОα, блокирующие в первую очередь ФНОR1, являющиеся селективными агонистами ФНОR2 или объединяющие функции антагонистов/агонистов соответствующих ФНОR. Привлекает внимание возможность индукции синтеза естественных нейтрализующих антител в ФНОα с по-

мощью активной иммунизации. При РА завершается II фаза РПКИ так называемого ФНО-киноида (kinoid), представляющего собой рекомбинантный человеческий ФНО, конъюгированный с носителем KLN (keyhole limpet hemocyanin — крупный металлопротеин, состоящий из нескольких субъединиц), инфузии которого приводят к образованию нейтрализующих поликлональных антител к ФНО, блокирующих активность этого цитокина. Применение ФНО-киноида позволяет избежать синтеза антилекарственных антител, снижающих эффективность стандартных ингибиторов ФНО $\alpha$ , но потенциально может приводить к нежелательным последствиям, связанным с длительным глобальным подавлением синтеза ФНО.

### Ингибиторы интерлейкина 6

ИЛ6 — плеiotропный цитокин, который синтезируется многими «иммунными» клетками и проявляет многообразные «провоспалительные» биологические эффекты, занимающие важное место в иммунопатогенезе РА [24, 25]. С позиций разработки ингибиторов ИЛ6 необходимо иметь в виду, что этот цитокин осуществляет передачу внутриклеточного сигнала двумя путями: классическая сигнализация, обусловленная связыванием ИЛ6 с мембранным (м) ИЛ6-рецептором (Р) и транс-сигнализация (trans-signalling). Для понимания сути этой проблемы необходимо напомнить, что ИЛ6Р 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 (ИЛ6Р  $\beta$ -цепь, CD130). При этом наряду с мИЛ6Р существует растворимая (р) форма ИЛ6Р (без трансмембранного и цитоплазматического доменов), которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого ADAM-17 и ADAM-10 (A Disintegrin and Metalloproteinase domain) и в меньшей степени альтернативного сплайсинга информационной (и) РНК гена ИЛ6. Связывание рИЛ6Р с ИЛ6 приводит к образованию комплекса, который обладает способностью связываться с gp130 и индуцировать передачу ИЛ6-зависимого активационного сигнала (транс-сигнализация) в клетках, не экспрессирующих мИЛ6Р. Оба пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) тирозинкиназы (JAK1, JAK2 и Tyk2), в свою очередь вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции STAT 1 (signal transducers and activators of transcription 1) и STAT3, регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов. Полагают, что транс-сигнализация ИЛ6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе «патогенных» «провоспалительных» эффектов ИЛ6, в то время как классическая сигнализация, опосредуемая ИЛ6Р, 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 ИЛ6 является тоцилизумаб (ТЦЗ) — гуманизированные мАТ к ИЛ6Р [6]. В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных в отношении как ИЛ6Р, так и самого ИЛ6. Согласно предварительным данным, эффективность и частота НЛР при использовании этих препаратов у пациентов с РА существенно не отличаются от таковых при лечении ТЦЗ [25, 26]. Каковы патогенетические и кли-

нические различия между блокированием ИЛ6Р или самого ИЛ6 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 ИЛ6. В связи с этим особый интерес представляет изучение клинической эффективности селективного блокирования «транс-сигнализации» ИЛ6 с помощью растворимого gp130 рекомбинантного белка (оламкицепт) или мАТ, подавляющих связывание gp130 с комплексом ИЛ6/ИЛ6Р [25].

### Ингибиторы оси интерлейкин 17/интерлейкин 23

По современным представлениям, патологическая активация и экспансия Th17-клеток — основной источник семейства «провоспалительных» цитокинов ИЛ17A→ИЛ17F — играет ведущую роль в развитии РА и многих других ИВРЗ [27–30]. Эти цитокины (в первую очередь, ИЛ17A) оказывают разнообразные (плейотропные) эффекты на различные клеточные популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое (защита от инфекций) и патофизиологическое (хроническое иммунное воспаление) действие этого класса цитокинов. В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17 в иммунопатогенезе РА, которые суммированы в серии обзоров [14, 29]. Это послужило стимулом для разработки ГИБП, действие которых основано на блокировании патологических эффектов ИЛ17 и других цитокинов (ИЛ23, ИЛ22 и др.), связанных с активацией Th17-клеток. Однако материалы клинических исследований свидетельствуют о низкой эффективности мАТ к ИЛ17 или к ИЛ17Р при РА [30, 31], что контрастирует с выраженным положительным эффектом этих препаратов при других ИВРЗ — ПсА, АС, а также Пс. Полагают, это связано с тем, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на самых ранних стадиях РА [14], а именно — в период формирования «провоспалительного» потенциала антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) [32], играющим важную роль в иммунопатогенезе РА. Установлено, что ИЛ23 не участвует в развитии АЦБ-ассоциированного раннего воспаления, но обладает способностью контролировать профиль гликозилирования АЦБ, определяющих их патогенный потенциал. Оказалось, что Th17-клетки, активированные ИЛ23, накапливаются в ростковых центрах вторичных лимфоидных органов в продромальную фазу экспериментального артрита и подавляют экспрессию фермента  $\beta$ -галактозид- $\alpha$ 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических клетках, что ассоциируется с формированием «провоспалительного» профиля гликозилирования АЦБ. Таким образом, место ГИБП, блокирующих ИЛ17 и/или ИЛ23, при РА требует дальнейшего изучения.

### Ингибиторы гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора

ГМ-КСФ — «провоспалительный» цитокин, участвующий в дифференцировке и пролиферации миелоидных клеток, включая нейтрофилы, ДК и макрофаги [33], миграции и пролиферации клеток сосудистого эндотелия — эндотелиальных клеток (ЭК). ГМ-КСФ синтезируется миелоидными клетками, лимфоцитами, хондроцитами, фибробластами, остеобластами и ЭК и индуцируется ли-

пополисахаридом (ЛПС), ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ23. Связывание ГМ-КСФ с гетеродимерным ГМ-КСФР 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-презентирующей функции и синтезе цитокинов ДК. У пациентов с РА ГМ-КСФ экспрессируется в синовиальной мембране 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 «антивоспалительного» цитокина ИЛ10. При экспериментальном артрите введение ГМ-КСФ вызывает обострение воспаления суставов, а антитела, нейтрализующие ГМ-КСФ, тормозят его прогрессирование. Все это вместе взятое позволяет рассматривать ГМ-КСФ как перспективную мишень для лечения РА.

Маврилимумаб (Mavrilimumab) представляет собой МАТ против  $\alpha$ -цепи ГМ-КСФР. В серии исследований было показано, что на фоне лечения маврилимумабом наблюдается снижение активности РА, при этом развития тяжелых НЛР отмечено не было [34, 35]. Другой препарат этого класса – намилиумаб (AMG203; *namilumab*), по данным РПКИ фазы Ib, эффективно контролирует воспаление суставов при РА [36].

#### Анти-В-клеточная терапия

Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза РА особое внимание привлечено к патологической активации В-клеток, ведущей к гиперпродукции «патогенных» аутоантител (ревматоидные факторы – РФ, АЦБ и др.), активации аутореактивных Т-клеток, синтезу «провоспалительных» цитокинов и хемокинов (ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ИЛ12 и др.) [37, 38]. Это послужило теоретической базой для успешного применения препарата ритуксимаб (РТМ; химерные МАТ к CD20-антигену В-лимфоцитов) при РА и других ИВРЗ, характеризующихся гиперпродукцией аутоантител [39–41].

Наряду с РТМ, разработаны другие МАТ, вызывающие деплецию или модуляцию функциональной активности В-клеток [42], которые условно подразделяются на две 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 C1q-компонентом комплемента, 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 C1q, но являются сильными индукторами клеточной гибели, связанной с CD20-зависимой сигнализацией. В настоящее время разработано два новых представителя МАТ к CD20 типа I – окрелизумаб (*ocrelizumab*) и офатумумаб (*ofatumumab*). 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 РПКИ фазы III. Испытание МАТ типа II при РА пока не планируется.

Другими потенциальными В-клеточными «мишенями» являются CD19 и Fc $\gamma$ RIIB [immunoreceptor tyrosine-based Inhibitory Motif (ITIM)-containing inhibitory receptor] и BAFF/APRIL (B cell activating factor/a proliferation-inducing ligand). Особый интерес представляют BAFF/APRIL, которые принадлежат к суперсемейству ФНО. МАТ к BAFF (белимумаб, табалумаб) оказались весьма эффективными при системной красной волчанке (СКВ), но не продемонстрировали антивоспалительной активности при РА [43]. Другой препарат, одновременно блокирующий BAFF и APRIL, атацисепт (*Atacicept*) также оказался не эффективным при РА (в том числе в комбинации с РТМ), и его применение ассоциировалось с нарастанием риска инфекционных осложнений [44, 45].

#### T-регуляторные клетки

В настоящее время доказана важная роль T<sub>рег</sub> в контроле прогрессирования воспаления при РА [46, 47]. T<sub>рег</sub> экспрессируют CD25 ( $\alpha$ -цепь рецептора ИЛ2) и ядерный фактор транскрипции Foxp3 (forkhead box protein 3), который имеет фундаментальное значение в формировании T<sub>рег</sub> и их иммунорегуляторной активности. Примечательно, что многие лекарственные препараты, используемые для лечения РА (MT, ингибиторы ФНО $\alpha$ , ТЦЗ), обладают способностью восстанавливать супрессорную функцию T<sub>рег</sub>, что коррелирует с их противовоспалительными эффектами [47].

Проводятся исследования, направленные на разработку подходов к коррекции дефектов T<sub>рег</sub> при РА. В опытах *in vitro* было показано, что МАТ к CD28 (TGN14112/TABQ8), обладающие свойствами «суперагониста» CD28, обладают способностью восстанавливать функцию T<sub>рег</sub> при РА [48]. В то же время необходимо иметь в виду, что попытка назначения высоких доз этих антител здоровым добровольцам привела к развитию тяжелой НЛР – синдрома «высвобождения цитокинов» [49, 50].

Другой препарат, трегализумаб (*Tregalizumab*), представляет собой гуманизированные МАТ против уникального эпитопа CD4 Т-клеток, расположенного в IgG-подобном домене I C2-типа, обладающие способностью активировать T<sub>рег</sub> [51]. Однако, несмотря на положительные результаты РПКИ фазы I и фазы II (исследование TREAT 2b), дальнейшие испытания этого препарата при РА приостановлены.

#### Внутриклеточные мишени

К крупным достижениям фармакологии XXI в. относится разработка нового класса лекарственных препаратов, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества, предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – киназы, ферменты, участвующие в процессах внутриклеточной сигнализации, регулирующих синтез цитокинов [52]. Согласно новой классификации противоревматических препаратов, они относятся к «таргетным» БПВП [53].

#### Ингибиторы JAK

К семейству нерецепторных тирозинкиназ относятся более 10 молекул, среди которых особый интерес представляют Janus-ассоциированные киназы (JAK), функционально тесно связанные с цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Охарактеризовано четыре типа

ЯК: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 – и около 40 цитокинов (как «провоспалительных», так и «антивоспалительных»), которые используют для внутриклеточной сигнализации путь JAK-STAT [54, 55]. 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 заболевания [9, 56, 57]. ТОФА блокирует преимущественно JAK1 и JAK3. Профиль эффективности и безопасности ТОФА при РА сходен с таковым ГИБП [58, 59].

Другой ингибитор JAK – барицитиниб, преимущественно блокирующий JAK1 и JAK2, – также продемонстрировал высокую противовоспалительную активность в различных подгруппах пациентов с РА [60] и недавно зарегистрирован Европейским медицинским агентством для лечения РА под торговым названием Олумиант (Olumiant). С успехом завершают клиническую апробацию два селективных ингибитора JAK1 – филготиниб (Filgotinib) и FBT-494 [61–64], – применение которых может иметь определенные преимущества перед другими препаратами этой категории, в первую очередь за счет снижения риска НЛР, связанных с ингибированием JAK2 и JAK3.

#### Другие ингибиторы киназ

Тирозинкиназа Bruton (ВТК) – нерецепторная тирозинкиназа, которая экспрессируется главным образом в В-клетках и миелоидных клетках (макрофаги и ДК) [65] и играет важную роль в развитии и активации В-клеток. По данным экспериментальных исследований, у мышей с коллагеновым артритом мутация ВТК снижает «чувствительность» к развитию артрита. Разработано несколько ингибиторов ВТК, однако результаты, касающиеся их эффективности и безопасности при РА, пока не опубликованы.

PI3K (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat kinase) – липид-сигнальная киназа, которая фосфорилирует фосфоинозитид, приводя к образованию фосфорилированных инозитол липидов. Полагают, что PI3K участвуют в регуляции роста, пролиферации, апоптоза, адгезии и миграции лейкоцитов [66]. По данным экспериментальных исследований, ингибиторы PI3K подавляют развитие коллагенового артрита [67]. В настоящее время ингибитор PI3K идидалисид (Idelalisib) проходит клиническую апробацию в онкогематологии при хроническом лимфолейкозе и неходжкинской лимфоме [68], однако перспективы его использования при РА не ясны.

#### Активация нервной системы

Заслуживает внимания направление в лечении РА, связанное с регуляцией функции парасимпатической нервной системы с помощью биоэлектронной активации блуждающего нерва [69]. Ранее этот метод стал широко использоваться для лечения эпилепсии и депрессии. По данным экспериментальных исследований, введение специфического агониста  $\alpha 7$ -ацетилхолиновых рецепторов (АХР) подавляет воспаление суставов и системный воспалительный ответ у мышей с коллагеновым артритом [70, 71]. У мышей, лишенных  $\alpha 7$ -АХР (knockout), развивается более тяжелое поражение суставов, чем у «дикий» линии мышей [72]. Активация  $\alpha 7$ -АХР синовиальных фибробластов приводит к подавлению синтеза «провоспалительных» цитокинов [70, 73]. По данным клинических исследований, у пациентов с РА при стимуляции блуждающего нерва наблюдается

снижение концентрации «провоспалительных» цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$  и ИЛ6) в сыворотках, что коррелирует с положительной динамикой индексов активности РА [74].

#### Дендритные клетки

ДК играют центральную роль в развитии врожденного и приобретенного иммунитета [75]. 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  $T_{reg}$ , супрессия дифференцировки Т-клеток). Напротив, нарушение клиренса «апоптозных» клеток способствует образованию «иммуногенных» ДК. У пациентов с РА под влиянием «провоспалительных» цитокинов наблюдается активация синовиальных ДК, которые начинают синтезировать ИЛ12 и ИЛ23, тем самым способствуя поляризации иммунного ответа по Th1- и Th17-типам. При коллагеновом артрите введение толерогенных ДК в низких дозах подавляет прогрессирование артрита, что ассоциируется с активацией  $T_{reg}$  и подавлением антиген-специфической активации Th1- и Th17-клеток [76].

В настоящее время изучается два основных подхода к применению ДК для лечения РА. Первый из них связан с общей иммуномодуляцией с использованием препаратов, селективно нормализующих функцию ДК (поглощение антигена, синтез цитокинов и др.). Другой подход представляет собой антиген-специфическую терапию аутологичными ДК, нагруженными аутоантигенами, и направлен на восстановление иммунной толерантности к потенциальным аутоантигенам. Напомним, что в крови пациентов с РА обнаруживаются аутореактивные Т-клетки, распознающие цитруллинированные белки, являющиеся мишенями для «патогенных» АЦБ. Недавно в рамках РПКИ фазы I проведено первое клиническое испытание эффективности иммунотерапии аутологичными ДК (для их индукции использовали обработку ингибитором NF- $\kappa$ B и 4 цитруллинированными пептидами) при РА [77]. В исследование были включены пациенты с РА, имеющие HLA-DR-генотип, ассоциирующийся с риском развития заболевания, которым внутривенно вводили высокие и низкие дозы аутологичных ДК. Лечение не сопровождалось развитием НЛР и приводило к снижению числа  $T_{эфф}$  и увеличению соотношения  $T_{reg}/T_{эфф}$ . Положительная динамика лабораторных показателей коррелировала с уменьшением интенсивности клинических симптомов, характеризующих активность ревматоидного воспаления.

В другом недавнем исследовании фазы I 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) [78]. Для этих ДК была характерна высокая экспрессия HLA класса II, умеренная – CD80 и CD86 и активный синтез «антивоспалительных» молекул – ИЛ10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ). Введение ДК в различных дозах в полость сустава не сопровождалось обострением артрита, но эффективность в отношении положительной динамики 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, имму-

нодоминантный профиль которых во многих случаях неизвестен. Необходимо принимать во внимание и потенциальную иммуногенность ДК, особенно при введении в высоких дозах.

**Перспективы профилактики ревматоидного артрита**

Различные неспецифические «болевые» мышечно-скелетные и внесуставные симптомы могут наблюдаться у пациентов в «преклинической» фазе РА [4, 5]. Имеются данные о том, что некоторые клинические признаки недифференцированного артрита (НДА) [79] и симптомо-комплекса, характерного для «клинически подозрительной артралгии» [80], в сочетании с гиперпродукцией РФ и АЦБ, а также обнаружением субклинического синовита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) суставов имеют значение для прогнозирования риска развития РА. Доказано, что раннее назначение БПВП, в первую очередь МТ, более эффективно тормозит прогрессирование РА, чем позднее назначение этих препаратов [81]. В настоящее время проведены или планируются серия исследований, целью которых является предотвращение развития РА у пациентов с НДА и пациентов, имеющих только симптомо-комплекс «клинически подозрительной артралгии» [4, 5]. Примечательно, что лечение глюкокортикоидами, МАТ к ФНО $\alpha$  (инфликсимаб), блокатором костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) достоверно не снижало риск развития РА у пациентов с НДА.

В связи с этим очень большой интерес представляют материалы исследования PROMPT (Probable Rheumatoid Arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) [82, 83], посвященного оценке эффективности лечения МТ у пациентов с НДА в отношении замедления (или отмены) прогрессирования НДА в РА. Установлено, что эффективность МТ наиболее высока у пациентов с НДА, имеющих высокий риск прогрессирования в РА. Именно у этих пациентов частота развития РА была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо (ПЛ;  $p=0,011$ ). Кроме того, на фоне лечения МТ отмечено достоверное замедление (по времени) развития РА ( $p<0,001$ ), а также более высокая частота «безлекарственной» ремиссии ( $p=0,027$ ). Следует подчеркнуть, что профилактический эффект терапии МТ в ранней стадии РА теоретически хорошо обоснован [18]

и подтвержден данными, полученными на модели экспериментального артрита [13].

Материалы ретроспективного анализа свидетельствуют о протективном эффекте гидроксихлорохина в отношении снижения риска развития РА у пациентов с АЦБ-позитивными артралгиями [84].

Недавно были представлены предварительные результаты многоцентрового РПКИ 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 определения АЦБ и РФ [85]. Пациенты были рандомизированы на группы, одна из которых получила одну инфузию РТМ, а другая – ПЛ. В группе ПЛ развитие РА имело место у 40% пациентов (в среднем 11,5 мес), а в группе РТМ – у 34% пациентов (в среднем через 16,5 мес;  $p<0,0001$ ).

Характеристика планируемых исследований эффективности препаратов в отношении профилактики развития РА в группах риска представлена в табл. 2.

Недавно получены данные о том, что риск развития РА может быть связан с недостаточным потреблением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [91]. Оказалось, что снижение содержания омега-3 ПНЖК в эритроцитах коррелирует с увеличением титров РФ и АЦБ у носителей общего (SE) эпитопа HLA-DR [92]. Для объяснения причин этой ассоциации выдвинута гипотеза о том, что омега-3 ПНЖК могут влиять на конформацию и экспрессию HLA-DR. Прием омега-3 ПНЖК уменьшает интенсивность болей в суставах у пациентов с артритом [93]. Механизм действия омега-3 ПНЖК может быть связан с увеличением уровня противовоспалительных эйкозаноидов – ресолвинов [94]. Действительно, имеются данные о том, что у пациентов с РА наблюдается достоверное снижение сывороточного уровня так называемых D-ресолвинов (RvD1, RvD2, RvD3) [95].

Наряду с хорошо известным участием витамина D в метаболизме костной ткани, в настоящее время широко обсуждаются его иммуномодулирующие эффекты, свидетельствующие о связи между гиповитаминозом витамина D [снижением концентрации 25(OH)D] и развитием хронического воспаления, в том числе и при РА [96]. Недавно получены данные о высокой частоте тяжелого дефицита витамина D у пациентов с ранним РА и связи между

**Таблица 2** Основные клинические исследования, направленные на предотвращение развития РА [88–90]

Исследование	Тип исследования (число больных)	Группы пациентов	План исследования	Исход
StopRA	РКИ (n=200)	С артралгией и без нее, АЦЦП-позитивные	Гидроксихлорохин (200–400 мг/сут) против ПЛ (1 год)	Предотвращение развития РА в течение последующих 3 лет
TREAT EARLIER	РКИ (n=200)	Клинически подозрительная артралгия и субклинический синовит кистей или стоп (МРТ) независимо от выявления АЦЦП и/или РФ	Метилпреднизолон (120 мг, в/м) 1 раз + МТ против метилпреднизолона (120 мг) 1 раз + ПЛ (1 год)	Частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010) или НДА (>2 суставов в течение >4 нед)
APIPPRA	РКИ (n=206)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	Абатацепт (125 мг, в/м) против ПЛ (1 год)	Частота развития РА или клинически выраженного синовита
ARIAA	РКИ (n=98)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	Абатацепт (125 мг, в/м) против ПЛ (6 лет)	Число больных с положительной динамикой МРТ-синовита и остеита кистей; частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010)

**Примечание.** APIPPRA – Arthritis Prevention in the Pre-Clinical Phase of RA with Abatacept; STOPRA – Strategy to prevent the Onset of Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, в/м – внутримышечно.

риском развития РА и потреблением витамина D [97]. Дефицит витамина D ассоциируется с недостаточной эффективностью терапии РА, высокой активностью и низкой частотой ремиссии [98]. Имеются данные о том, что витамин D усиливает эффективность блокатора костимуляции Т-лимфоцитов – абатацепта [99]. Возможность использования витамина D для профилактики и лечения РА требует дальнейшего изучения.

Таким образом, расшифровка механизмов патогенеза РА и хронического воспалительного процесса, в целом, создала предпосылки для разработки новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения этого заболева-

ния, внедрение которых в клиническую практику должно привести к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- 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. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
- Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention. *Arthritis Rheum*. 2016;68:779-88. doi: 10.1002/art.39603
- Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
- 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. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, editor. *Revmatoidnyi artrit*. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57].
- Baker KF, John JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
- 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(2):458-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209830
- Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
- Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol*. 2015 Jan;27(1):55-62. doi: 10.1093/intimm/dxu102
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenetic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169
- Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:612-27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
- Feldman M, Maini RN. Perspectives from masters in rheumatology and autoimmunity: can we get closer to a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2015;67:228302291.
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуно-воспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Taylor PC, Williams RO. Combination cytokine blockade: the way forward in therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:14-6. doi: 10.1002/art.38893
- Kontermann RE, Brinkman U. Bispecific antibodies. *Drug Discovery Today*. 2015;20:838-47. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008
- Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, et al. Combined inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheum*. 2015;67:51-62. doi: 10.1002/art.38896
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni.3153
- Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:152-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255
- Rose-John S, Wuntrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
- Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med*. 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
- 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. doi: 10.1146/annurev-med-051914-0219444

29. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2014;44:339-47. doi: 10.1002/eji.201344184
30. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open.* 2017 15;3(1):e000284. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000284
31. McInnes IB, Porter D, Siebert S. Choosing new targets for rheumatoid arthritis therapeutics: too interesting to Fail? *Arthritis Rheum.* 2017;69:1131-4. doi: 10.1002/art.40082
32. 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. doi: 10.1038/ni.3579
33. Wicks IP, Roberts AW. Targeting GM-CSF in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:37-48. doi: 10.1038/nrrheum.2015.161
34. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4 Suppl 98):39-44.
35. Burmester GR, Weinblatt ME, McInnes IB, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum.* 2013;2(9):1445-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202450
36. Huizinga TW, Batalov A, Stoilov R, et al. Phase Ib randomized, double-blind study of namilumab, an anti-granulocyte macrophage colony-stimulating factor monoclonal antibody, in mild-to-moderate rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):53. doi: 10.1186/s13075-017-1267-3
37. Moura RA, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid orchestra. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2012 Dec;43(3):281-91. doi: 10.1007/s12016-012-8318-y
38. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:379-81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
39. Насонов Е.Л., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС, 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
40. Насонов Е.Л., редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 55-93 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 55-93].
41. Seyfizadeh N, Seyfizadex 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. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.001
42. Franks SE, Getahun A, Hogarth PM, Cambier JC. Targeting B cells in treatment of autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2016;43:39-45. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.003
43. 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. doi: 10.3899/jrheum.120886
44. 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. doi: 10.1002/art.30373
45. 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(11):2828-36. doi: 10.1002/art.39262
46. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Sep;10(9):543-51. doi: 10.1038/nrrheum.2014.105
47. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов Е.Л. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):442-55 [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov EL. The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):442-55 (In Russ.)].
48. Tabares P, Berr S, Römer 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(4):1225-36. doi: 10.1002/eji.201343967
49. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355(10):1018-28. doi: 10.1056/NEJMoa063842
50. Hü nig T. The storm has cleared: lessons from the CD28 superagonist TGN1412 trial. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(5):317-8. doi: 10.1038/nri3192
51. König M, Rharbaoui F, Aigner S, et al. Tregalizumab – a monoclonal antibody to target regulatory T cells. *Front Immunol.* 2016;7:11. doi: 10.3389/fimmu.2016.00011
52. 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. doi: 10.1038/nrrheum.2013.7
53. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
54. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
55. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
56. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma 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(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
57. 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. doi: 10.1002/art.39489
58. 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. doi: 10.1002/14651858.CD012657
59. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):234-43. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
60. Kuriya B, Cohen MD, Keystone E. Baricitinib in rheumatoid arthritis: evidence-to-date and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(2):37-44. doi: 10.1177/1759720X16687481
61. 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
62. 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.* 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210105
63. 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(12):2857-66. doi: 10.1002/art.39808

64. 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(12):2867-77. doi: 10.1002/art.39801
65. Corneth OB, Klein Wolterink RG, Hendriks RW. BTK signaling in B cell differentiation and autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;393:67-105. doi: 10.1007/82\_2015\_478
66. Malemud CJ. The PI3K/Akt/PTEN/mTOR pathway: a fruitful target for inducing cell death in rheumatoid arthritis? *Future Med Chem.* 2015;7(9):1137-47. doi: 10.4155/fmc
67. Camps M, Ruckle T, Ji H, et al. Blockade of PI3Kgamma suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2005;11(9):936-43.
68. Zhao W, Qiu Y, Kong D. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2017;7(1):27-37. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.006
69. 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. doi: 10.1186/s13075-015-0597-2
70. Van Maanen MA, Lebre MC, van der Poll T, et al. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):114-22. doi: 10.1002/art.24177
71. Li T, Zuo X, Zhou Y, et al. The vagus nerve and nicotinic receptors involve inhibition of HMGB1 release and early pro-inflammatory cytokines function in collagen-induced arthritis. *J Clin Immunol.* 2010;30(2):213-20. doi: 10.1007/s10875-009-9346-0
72. Van Maanen MA, Stoof SP, Larosa GJ, et al. Role of the cholinergic nervous system in rheumatoid arthritis: aggravation of arthritis in nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit gene knockout mice. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1717-23. doi: 10.1136/ard.2009.118554
73. Waldburger JM, Boyle DL, Pavlov VA, et al. Acetylcholine regulation of synovocyte cytokine expression by the alpha7 nicotinic receptor. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3439-49. doi: 10.1002/art.23987
74. 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. doi: 10.1073/pnas.1605635113
75. Coutant F, Miossec P. Altered dendritic cell functions in autoimmune diseases: distinct and overlapping profiles. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):703-15. doi: 10.1038/nrrheum.2016.147
76. Park JE, Jang J, Choi JH, et al. DC-based immunotherapy combined with low-dose methotrexate effective in the treatment of advanced CIA in mice. *J Immunol Res.* 2015;2015:834085. doi: 10.1155/2015/834085
77. 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):290ra87. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9301
78. Bell GM, Anderson AE, Diboll J, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):227-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208456
79. 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. doi: 10.1002/art.22380
80. Van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg D. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1920-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202127
81. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130
82. 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(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525
83. 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 Rheum.* 2017;69(5):926-31. doi: 10.1002/art.40062
84. Gerlag DM, Safy M, Majer KI, et al. A single infusion of rituximab delays the onset of arthritis in subjects at high risk of developing RA [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10.
85. Kohler L, Kirchoff T, Jablonka A, et al. Incidence of rheumatoid arthritis onset in patients with arthralgia and anti-citrullinated peptide antibody positivity; pilot study on effectiveness of hydroxychloroquine treatment. *Rheumatology (Sunnyvale).* 2016;6:2. doi: 10.4172/2161-1149.1000196
86. Gerlag DM, Norris JM, Tak PP. Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):607-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev347
87. 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. doi: 10.1002/art.40061
88. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, sponsor. Strategy for the prevention of onset of clinically-apparent rheumatoid arthritis (StopRA). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02603146; 2015.
89. Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, sponsor. Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept. ISRCTN 46017566; 2014.
90. Academic Medical Center, Division of Clinical Immunology and Rheumatology, sponsor. Prevention of clinically manifest rheumatoid arthritis by B cell directed therapy in the earliest phase of the disease (PRAIRI). NTR. 2442;2010.
91. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:446. doi: 10.1186/s13075-014-0446-8
92. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:147-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209154
93. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain.* 2007;129:210-23. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.020
94. Mas E, Croft KD, Zahra P, et al. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem.* 2012;58:1476-84. doi: 10.1373/clinchem.2012.190199
95. Arnardottir HH, Dalli J, Norling LV, et al. Resolvin D3 is dysregulated in arthritis and reduces arthritic inflammation. *J Immunol* 2016; 197:2362-8. doi: 10.4049/jimmunol.1502268
96. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(4):201-10. doi: 10.1038/nrrheum.2015.140
97. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(12):1733-9. doi: 10.1007/s10067-012-2080-7
98. Di Franco M, Barchetta I, Iannuccelli C, et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2015;16:53. doi: 10.1186/s12891-015-0505-6
99. Gardner DH, Jeffery LE, Soskic B, et al. 1,25(OH)2D3 Promotes the efficacy of CD28 costimulation blockade by abatacept. *J Immunol.* 2015;195(6):2657-65. doi: 10.4049/jimmunol.1500306