



Эволюция фармакотерапии ревматоидного артрита в эпоху прецизионной медицины

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Т.П. Федина, М.А. Ушакова

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Федина Т.П., Ушакова М.А. Эволюция фармакотерапии ревматоидного артрита в эпоху прецизионной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (29): 38–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-29-38-50

В статье проанализированы эволюция и перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита (РА). Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, достижение стойкой ремиссии РА у значительной части пациентов остается сложной задачей вследствие клинко-иммунологической гетерогенности заболевания, отсутствия валидированных предикторов ответа на терапию и рисков долгосрочной иммуносупрессии. Систематизированы также данные о механизмах действия и эффективности метотрексата, ингибиторов янус-киназ, моноклональных антител к фактору некроза опухоли α , интерлейкину 6, CD20, а также модуляторов Т-клеточной костимуляции. Особое внимание уделяется перспективным терапевтическим стратегиям, проходящим фазы I–III клинических исследований: агонистам рецептора PD-1, ингибиторам RIPK1 и CDK4/6, биспецифическим иммуноглобулинам, клеточным препаратам (мезенхимальные стромальные и толерогенные дендритные клетки, CAR-T-клетки), а также платформам на основе малых интерферирующих РНК. Обсуждается потенциал наномедицинских систем доставки и экзосом кишечного происхождения для адресного транспорта лекарственных средств и модуляции оси «кишечник – сустав». Подчеркивается необходимость перехода от эмпирической к прецизионной медицине, интегрирующей мультиомиксное профилирование, фармакогенетическое тестирование, раннюю диагностику пре-РА и целенаправленную коррекцию микробиома. Внедрение результатов исследований в клиническую практику позволит оптимизировать стратификацию пациентов, преодолеть вторичную неэффективность и иммуногенность препаратов, обеспечив персонализированный контроль заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли α , ритуксимаб, генно-инженерные биологические препараты, прецизионная медицина

За последние два столетия представления о ревматоидном артрите (РА) претерпели значительные изменения. В настоящее время РА является центральным звеном иммунологических и генетических исследований.

Процесс изучения РА – от первого клинического описания к открытию типичных иммунологических маркеров, таких как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), – неразрывно связан с прогрессом фармакотерапии. Речь, в частности, идет о переходе от симптоматической терапии к патогенетической – от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГК) к использованию базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-ин-

женерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП).

Расширение терапевтического арсенала сопровождалось существенной сменой парадигмы лечения: переходом от модели, ориентированной исключительно на заболевание, к модели, ориентированной на пациента, то есть к пациент-ориентированному подходу. Последний предполагает совместное принятие решений врачом и пациентом, постановку функциональных целей и учет оцениваемых пациентом исходов. Кроме того, все большее значение придается прецизионной медицине, предполагающей адаптацию терапии к особенностям пациента и заболевания, включая результаты оценки лабораторных и инструментальных биомаркеров, а также



мультиомиксных исследований [1]. Хотя прецизионная медицина при РА еще находится в стадии развития, использование биомаркеров и стратифицированных стратегий лечения уже является шагом на пути к более целенаправленному выбору терапии, адаптированному к индивидуальным потребностям пациента.

Несмотря на значительные достижения в лечении РА, сохраняется ряд нерешенных вопросов. Клиническая ремиссия (или низкая активность заболевания) остается основной целью лечения, однако, согласно данным исследований и крупных регистров, значительное число пациентов не достигает ее даже при применении современных интенсивных стратегий [2]. Серьезным препятствием на пути к оптимизации лечения признан дефицит надежных биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на конкретный препарат, в связи с чем клинические решения по-прежнему принимаются преимущественно эмпирическим путем, то есть путем проб и ошибок. Опасения по поводу долгосрочной безопасности, в частности повышения риска развития инфекций и злокачественных новообразований вследствие пролонгированной иммуносупрессии, также являются препятствием к подбору оптимальной тактики ведения больных. Для устранения этих нерешенных задач остро необходимы новые терапевтические стратегии.

Как было отмечено ранее, поиск терапевтических мишеней основывается на представлениях о механизмах развития РА. Современные данные указывают на роль как генетических факторов, так и факторов окружающей среды. Среди генетических факторов наиболее прочные ассоциации выявлены с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса, в частности с аллелями HLA-DRB1*01 и HLA-DRB1*04 [3]. Исследования монозиготных близнецов продемонстрировали конкордантность на уровне 15%, что подчеркивает значительную роль эпигенетических влияний и факторов окружающей среды [4].

Среди факторов риска окружающей среды наиболее значимым признано курение. Оно способствует развитию РА посредством двух механизмов [5]:

- 1) стимулирует активность пептидиларгининдеиминазы на слизистых оболочках, что приводит к цитруллинированию белков и способствует образованию АЦЦП;
- 2) индуцирует эпигенетические изменения, такие как гипометилирование специфических участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Модифицированные цитруллинированные белки презентуются антиген-презентирующими клетками Т- и В-лимфоцитам во вторичных лимфоидных тканях, что инициирует продукцию ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным пептидам. Однако появление АЦЦП может предшествовать клинической манифестации РА, что определяет стадию пре-РА. При гистологическом исследовании биоптатов синовиальной оболочки, полученных у пациентов с артралгиями, в этот период часто отмечается нормальная морфология ткани, что указывает на то, что продукция аутоантител сама по себе не приводит к развитию синовита. Для инициации воспаления в синовиальной оболочке требуется

второй удар. Второй удар повышает сосудистую проницаемость, позволяя воспалительным клеткам мигрировать в синовиальную оболочку. Накопление иммунных комплексов в синовиальной ткани усугубляет патологический процесс, приводя к продукции провоспалительных цитокинов. В частности, фибробластоподобные синовиоциты начинают продуцировать высокие уровни фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6 [6]. В результате повышается экспрессия матриксных металлопротеиназ, что способствует разрушению хрящевой и костной тканей.

В лечении РА ключевую роль играют БПВП, которые подразделяются на стандартные БПВП (сБПВП), тсБПВП и ГИБП [7]. К часто применяемым для лечения РА стандартным базисным противовоспалительным препаратам относятся метотрексат (МТ), лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин (ГХ).

Метотрексат – наиболее широко применяемый и хорошо изученный сБПВП при РА. Именно поэтому он считается опорным препаратом в ведении пациентов с данным заболеванием. Помимо противоопухолевого действия высоких доз МТ известен противовоспалительный эффект его более низких доз. Данный препарат по-прежнему рекомендуется в качестве терапии первой линии в актуальных международных рекомендациях, включая руководства Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) [8, 9]. Одной из ключевых причин, по которой МТ продолжает считаться золотым стандартом при РА, является его дополнительная клиническая ценность при совместном применении с ГИБП. Комбинированная терапия не только обеспечивает лучший контроль заболевания по сравнению с монотерапией ГИБП, но и снижает риск образования антител к препарату, которые со временем могут нивелировать эффективность лечения [10].

Лефлуномид ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу и синтез пиримидинов. Он применяется не только при РА, но и при других ревматических заболеваниях. Его активный метаболит терифлуномид одобрен для лечения рассеянного склероза [11]. При использовании в качестве монотерапии РА рекомендуемая доза препарата составляет 20 мг/сут. Применение лефлуномида может быть рассмотрено у пациентов с ранним РА, которые не переносят МТ, перед началом терапии ГИБП [9]. Сульфасалазин может использоваться в качестве препарата первой линии у пациентов с ревматическими заболеваниями, не переносящих МТ, или у ранее не леченных больных с низкой активностью заболевания [8, 9]. Он также может рассматриваться в качестве стартовой терапии у женщин молодого возраста с недавно установленным диагнозом, планирующих беременность или находящихся в периоде грудного вскармливания. Для улучшения переносимости препарата может быть применена схема с еженедельным постепенным повышением дозы до максимальной суточной – 3000 мг. Хотя сульфасалазин может применяться с МТ и ГХ



в рамках тройной терапии, данные наблюдательных исследований свидетельствуют о более низкой выживаемости такого режима [2].

Хлорохин и ГХ, изначально разработанные для профилактики и лечения малярии, также обладают выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [12]. Из этих двух препаратов ГХ является предпочтительным для лечения ревматических заболеваний вследствие более благоприятного профиля токсичности.

Таргетные синтетические БПВП в отличие от стандартных осуществляют свое действие за счет ингибирования специфических киназ, играющих ключевую роль в сигнальных путях воспаления. Эти низкомолекулярные соединения влияют преимущественно на ключевые этапы цитокин-опосредованной передачи сигналов, прерывая такие пути, как JAK-STAT (Janus kinases/signal transducers and activators of transcription – янус-киназы/переносчики сигнала и активаторы транскрипции), MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа) и NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – ядерный фактор каппа-легкой цепи, усиливающий активацию В-клеток). Первым тсБПВП, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РА, стал тофацитиниб. Он представляет собой мощный и селективный ингибитор семейства JAK, специфически воздействующий на JAK1 и JAK3. Другие низкомолекулярные соединения, такие как барицитиниб, пefитиниб и руксолитиниб (ингибиторы пути JAK-STAT), а также эвобрутиниб, тирабрутиниб и спебрутиниб (ингибиторы путей тирозинкиназы селезенки и тирозинкиназы Брутона (BTK)) и игуратимод (ингибитор пути NF-κB), либо уже одобрены, либо находятся на стадии клинических исследований в качестве средств для лечения РА. Эти новые терапевтические опции предоставляют дополнительные возможности для воздействия на сложные воспалительные процессы, лежащие в основе развития РА. Примечательно, что ивармацитиниб, селективный ингибитор JAK1, показал положительные эффекты в исследовании фазы III у пациентов с РА средней и высокой степени активности с недостаточным ответом на терапию тсБПВП [13].

Генно-инженерные биологические препараты разработаны для таргетного воздействия на специфические молекулярные пути, вовлеченные в воспаление, в частности при РА. Первым ГИБП, одобренным экспертами FDA, стал инфликсимаб, механизм действия которого заключается в блокировании провоспалительного цитокина ФНО-α – ключевого медиатора воспаления при РА. Впоследствии были разработаны другие биологические препараты, каждый из которых был нацелен на разные провоспалительные цитокины, в частности на ИЛ-1 и ИЛ-6. Кроме того, некоторые ГИБП воздействуют на специфические антигены клеточной поверхности, в том числе на CD20, участвующий в функционировании В-лимфоцитов, и CD28 – костимулирующую молекулу, важную для активации Т-лимфоцитов. Эти

таргетные варианты лечения обеспечивают более направленное модулирование иммунной системы, чем традиционные методы терапии [14].

Фактор некроза опухоли α признан ключевым провоспалительным цитокином, продуцируемым различными иммунными клетками, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В- и Т-лимфоциты, а также NK-клетки (natural killer cells). Взаимодействуя со своими рецепторами 1-го и 2-го типов, ФНО-α индуцирует повышение экспрессии RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand) – молекулы, стимулирующей дифференцировку остеокластов и резорбцию костной ткани, что приводит к повреждению суставов при РА [15, 16]. Содержащийся в плазме крови ФНО-α также способен переводить В-лимфоциты в состояние преактивации, что обуславливает усиление выработки ФНО-α и дисфункции В-клеток. В настоящее время для клинического применения одобрены пять ингибиторов ФНО-α: инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, адалимумаб и голимумаб. Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, примерно у 30–50% пациентов, особенно с большой длительностью РА, наблюдается первичная или вторичная неэффективность лечения, что обосновывает необходимость дальнейших исследований новых и более мощных биологических препаратов. Примером таковых служит ABBV-3373 – новый конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из адалимумаба, связанного с модулятором глюкокортикостероидных рецепторов, целью которого является повышение эффективности терапии при одновременном снижении системного воздействия ГК. В рандомизированном исследовании фазы II применение ABBV-3373 способствовало значимому снижению показателей индекса активности заболевания (Disease Activity Score 28, DAS28), оцениваемого в сочетании с уровнем С-реактивного белка (DAS28-СРБ), по сравнению с использованием адалимумаба к 24-й неделе [17].

Озорализумаб является еще одним препаратом из класса ингибиторов ФНО-α для подкожного введения, который в исследованиях фаз II/III обеспечивал значимый ответ по критерию ACR20 по сравнению с плацебо к 52-й неделе [18].

Балинатунфиб (SAR441566) – первый пероральный препарат из класса ингибиторов ФНО-α, в настоящее время проходящий фазу II клинического исследования у больных РА с недостаточным ответом на терапию МТ [19].

Ингибиторы ИЛ-6 могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ у пациентов с РА. Благоприятный профиль безопасности, а также быстрое и стойкое действие первого представителя этой группы препаратов тоцилизумаба сделали его широко применяемым для лечения РА средней и тяжелой степени. Успех тоцилизумаба привел к разработке других ГИБП, воздействующих на путь ИЛ-6, включая сарилумаб и олокизумаб, а также левилиумаб, который связывается непосредственно с ИЛ-6. Эти новые препараты предоставляют дополнительные терапевтические возможности, которые позволят еще больше повысить эффективность лечения РА при меньшем количестве побочных эффектов.



WBP216 – еще одно новое человеческое моноклональное антитело подкласса иммуноглобулинов G1 (IgG1) к ИЛ-6. В недавнем исследовании фазы I не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с применением WBP216, при этом по сравнению с плацебо наблюдалась ограниченная частота ответов по критерию ACR20 [20].

Механизм действия абатацепта заключается в ингибировании активации Т-клеток путем блокирования костимуляторного сигнала CD28/CD80. В метаанализе, в котором сравнивались различные биологические препараты у пациентов с резистентностью к МТ, абатацепт не продемонстрировал значимых различий в эффективности с ингибиторами ФНО- α , тоцилизумабом или ритуксимабом (РТМ) [21]. В двух прямых сравнительных исследованиях у пациентов с резистентностью к МТ абатацепт показал сопоставимую эффективность с инфликсимабом и адалимумабом [22, 23]. Одним из ключевых преимуществ абатацепта является благоприятный профиль безопасности у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированными с РА, что позволяет применять препарат в данной когорте [24]. В настоящее время в стадии клинических исследований при РА находятся и другие препараты, воздействующие на Т-лимфоциты, в частности сирукумаб, клазакизумаб и ALX-0061. Сирукумаб, продемонстрировавший эффективность в исследованиях фазы III, способствует уменьшению выраженности симптомов РА и предотвращению структурных повреждений суставов, что ведет к улучшению качества жизни пациентов. Клазакизумаб и ALX-0061 также находятся в стадии клинических испытаний. Их предварительные результаты свидетельствуют о значимом потенциале препаратов при РА [25, 26]. Ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20. Препарат одобрен экспертами FDA для лечения РА и васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. На сегодняшний день он широко применяется в ревматологии вне официальных показаний (off-label), включая болезнь Шегрена, воспалительную миопатию, системную красную волчанку и IgG4-ассоциированное заболевание. Согласно данным литературы, эффективность РТМ ниже при серонегативном РА. Однако он может быть эффективнее других биологических препаратов при тяжелых внесуставных проявлениях РА, таких как синдром Фелти или ревматоидный васкулит. Несмотря на сохраняющуюся эффективность РТМ, были разработаны моноклональные антитела к CD20 второго поколения, такие как обинтузумаб, велтузумаб, окрелизумаб и офатумумаб. При этом некоторые из них демонстрируют более высокую эффективность *in vitro* по сравнению с РТМ. Однако эти препараты показывают неоднозначные результаты в отношении деплеции В-лимфоцитов из третичных лимфоидных структур и лимфатических узлов. В частности, РТМ лишь частично снижает количество В-лимфоцитов в синовиальной оболочке у пациентов с РА. С целью повышения эффективности терапии исследуются воз-

можности комбинации РТМ с другими препаратами, воздействующими на В-лимфоциты, например белимумабом [27, 28].

Среди новых препаратов, влияющих на Т- и В-лимфоциты, следует отметить телитацицепт, представляющий собой новый рекомбинантный белок слияния, нейтрализующий оба фактора выживания В-клеток, включая стимулятор В-лимфоцитов (BLyS) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (A proliferation-inducing ligand, APRIL). В рандомизированном контролируемом исследовании фазы III телитацицепт обеспечивал значимое повышение частоты достижения ответа по критериям ACR50 по сравнению с плацебо к 24-й неделе [29].

Другие перспективные молекулы: SM03, антитело к CD22, и KLP-404 (абипрубарт), антитело к CD40, – продемонстрировали многообещающие результаты в двух отдельных исследованиях фазы II [30, 31]. Как VIB4920 (дазодалибеп) – белок, таргетированный на лиганд CD40 (CD40L), так и розибафусп α – биспецифический ингибитор лиганда индуцибельного костимулятора (inducible costimulator ligand, ICOSL) и активирующего фактора В-клеток (B cell-activating factor, BAFF) – значимо снижали показатели индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо в исследовании фазы Ib [15, 16].

Несмотря на достигнутые успехи, поиск новых молекул-мишеней и методов лечения с наилучшим балансом эффективности и риска развития нежелательных явлений продолжается (таблица) [32].

Мезенхимальные стромальные клетки

На протяжении последних трех десятилетий мезенхимальные стромальные клетки (МСК) привлекают пристальное внимание благодаря своей способности дифференцироваться в разные типы клеток, секретировать цитокины и проявлять иммуномодулирующие свойства. Это делает их перспективным инструментом для лечения иммуноопосредованных заболеваний, в частности РА [33]. Традиционно МСК, полученные из костного мозга (МСК-КМ), служат источником клеток для лечения РА. Однако их применение ограничивается инвазивным характером процедуры забора костного мозга и низкой частотой встречаемости МСК в нем [33]. В связи с этим в качестве альтернативных источников все чаще рассматриваются пуповина и жировая ткань, поскольку МСК пуповины и жировой ткани обладают теми же функциональными свойствами, что и МСК-КМ. В доклинических моделях РА мезенхимальные стромальные клетки вводят внутривенно или внутривентально, при этом оба пути введения обеспечивают схожую терапевтическую эффективность. Однако путь введения может влиять на биораспределение МСК, не сказываясь на их общей результативности [34].

Мезенхимальные стромальные клетки характеризуются низкой иммуногенностью, что обосновывает применение аллогенных МСК в большинстве клинических исследований при РА. Вместе с тем высказывается



Актуальные исследования новых молекул-мишеней (начало)

Название препарата	Механизм действия	Целевая популяция	Стадия исследования	Результат (текущий статус)
Ингибиторы ФНО-α				
ABBV-3373	Ингибирование ФНО и модуляция рецепторов глюкокортикостероидов	Пациенты с РА умеренной и высокой степени тяжести на фоне терапии МТ	Фаза II	Положительное статистически значимое снижение индекса DAS28-СРБ по сравнению с адалимумабом к 24-й неделе
Озорализумаб	Ингибирование ФНО	Пациенты с активным РА, несмотря на терапию МТ	Фазы II/III	Положительный статистически значимый ответ по критерию ACR20 по сравнению с плацебо к 52-й неделе
Балинатунфиб (SAR441566)	Ингибирование ФНО	Пациенты с РА и недостаточным ответом на терапию МТ	Фаза II	Исследование завершено, результаты ожидаются
Антитела к ГМ-КСФ				
Маврилимуаб	Ингибирование ГМ-КСФ	Пациенты с РА и недостаточным ответом на ≥ 1 сБПВП	Фаза IIb	Статистически значимый ответ по критерию ACR20 по сравнению с плацебо к 24-й неделе
Намилумаб	Ингибирование ГМ-КСФ	Пациенты с РА и недостаточным ответом на МТ или ингибитор ФНО-α	Фаза II	Статистически значимое снижение индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Отилимаб	Ингибирование ГМ-КСФ	Пациенты с РА и недостаточным ответом на сБПВП, ГИБП и/или ингибиторы JAK	Фаза III	Отсутствие статистически значимых различий в частоте достижения ответа по критерию ACR20 по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Таргетные Т- и В-клеточные препараты				
Телитацепт	Нейтрализация BLyS и APRIL	Пациенты с РА и недостаточным ответом на терапию МТ	Фаза III	Положительный статистически значимый ответ по критерию ACR50 по сравнению с плацебо к 24-й неделе
SM03	Антитела к CD22, ингибирующие BCR, активирующий NF-κB	Пациенты с активным РА на фоне терапии МТ	Фаза II	Положительный статистически значимый ответ по критерию ACR20 в группе «SM03 + МТ» по сравнению с группой «плацебо + МТ» к 24-й неделе
Абипрубарт (KLP-404)	Антитела к CD40, ингибирующие путь передачи сигнала CD40/CD40L	Пациенты с РА и недостаточным ответом на ≥ 1 сБПВП	Фаза II	Положительное статистически значимое снижение индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Дазодалибеп (VIB4920)	Ингибирование лиганда CD40	Пациенты с РА и недостаточным ответом на МТ или другой сБПВП	Фаза Ib	Положительное статистически значимое снижение индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Розибафусп α	Ингибирование ICOSL и BAFF	Пациенты с активным РА (DAS28-СРБ > 2,6 балла)	Фаза Ib	Положительная динамика: улучшение показателя индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Ингибиторы ВТК				
Фенебрутиниб (GDC-0853)	Высокоселективный ингибитор ВТК	Пациенты с РА и недостаточным ответом на терапию МТ (когорты 1) и ингибиторы ФНО-α (когорты 2)	Фаза II	Положительный результат. Так, в когорте 1 частота достижения ответа по критерию ACR50 к 12-й неделе была выше при применении фенебрутиниба в дозах 150 мг один раз в сутки (28%) и 200 мг два раза в сутки (35%) по сравнению с плацебо (15%), в когорте 2 ответ по критерию ACR50 достигнут у большего числа пациентов, получавших фенебрутиниб в дозе 200 мг два раза в сутки (25%), по сравнению с применявшими плацебо (12%) (p = 0,072)



Актуальные исследования новых молекул-мишеней (продолжение)

Название препарата	Механизм действия	Целевая популяция	Стадия исследования	Результат (текущий статус)
Спекрутиниб (CC-292)	Ковалентный необратимый высокоселективный ингибитор ВТК второго поколения	Пациенты с активным РА на фоне терапии МТ	Фаза IIa	Отрицательный результат
TAS5315	Ковалентный необратимый высокоселективный ингибитор ВТК второго поколения, связывающийся с остатком Cys481	Пациенты с РА умеренной и высокой степени тяжести с недостаточным ответом на максимально переносимую дозу МТ	Фаза IIa	Положительный результат. Однако выявлены проблемы с безопасностью, связанные с риском кровотечений. К 12-й неделе ответ по критерию ACR20 достигнут у 78,9% пациентов в объединенной группе TAS5315 по сравнению с 60,0% в группе плацебо ($p = 0,053$), ответ по критерию ACR50 – у 33,3 и 13,3% соответственно ($p = 0,072$), ответ по критерию ACR70 – у 7,0 и 0% соответственно ($p = 0,294$). Большая доля пациентов, получавших TAS5315, достигли низкой активности заболевания или ремиссии к 12-й неделе по сравнению с получавшими плацебо
Эвобрутиниб (M52951)	Ковалентный необратимый ингибитор ВТК второго поколения	Пациенты с активным РА умеренной и высокой степени тяжести с недостаточным ответом на МТ	Фаза IIb	Отрицательный результат
Ингибиторы JAK				
Ивармацитиниб (SHR0302)	Селективный ингибитор JAK1	Пациенты с активным РА умеренной и высокой степени тяжести с недостаточным ответом на БПВП	Фаза III	К 24-й неделе частота достижения ответа по критерию ACR20 была статистически значимо выше в группах ивармацитиниба в дозах 4 мг (70,4%) и 8 мг (75,1%) по сравнению с группой плацебо (40,4%). В обоих случаях $p < 0,0001$
TLL-018	Высокоселективный двойной ингибитор JAK1 и TyK2	Пациенты с активным РА умеренной и высокой степени тяжести с недостаточным ответом на МТ	Фаза II	TLL-018 в дозах 20 и 30 мг продемонстрировал высокую эффективность у пациентов, ранее получавших ГИБП, с частотой достижения ответа по критерию ACR50 > 66%. TLL-018 в дозе 20 мг значительно улучшил показатели ответа на терапию у пациентов, не достигших ответа по критерию ACR50 на фоне применения тофацитиниба к 12-й неделе
KL130008	Новый селективный ингибитор JAK1/JAK2	Здоровые добровольцы	Фаза I	Показан удовлетворительный профиль эффективности и безопасности
Децернотиниб (VX-509)	Селективный ингибитор JAK3	Пациенты с активным РА и недостаточным ответом на терапию МТ	Фаза IIb	К 12-й неделе среднее изменение показателя индекса DAS28-CPB по сравнению с исходным уровнем было статистически значимо больше в каждой группе VX-509 по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Улучшение сохранялось к 24-й неделе (по критериям ACR20, ACR50 и ACR70, а также по среднему изменению показателя индекса DAS28-CPB по сравнению с исходным уровнем)



Актуальные исследования новых молекул-мишеней (окончание)

Название препарата	Механизм действия	Целевая популяция	Стадия исследования	Результат (текущий статус)
Итацитиниб (INCB039110)	Селективный ингибитор JAK1	Активный РА	Фаза II	INCB039110, применявшийся один или два раза в сутки в течение 84 дней, в целом хорошо переносился и продемонстрировал быстрый и клинически значимый ответ
<i>Ингибиторы RIPK1</i>				
GSK2982772	Ингибирование RIPK1	Пациенты с РА умеренной и высокой активности с недостаточным ответом на БПВП	Фаза II	Отрицательный результат
Окадусертиб	Ингибирование RIPK1	Пациенты с РА умеренной и высокой активности	Фаза II	Исследование продолжается, результаты ожидаются
<i>Агонисты рецептора PD-1</i>				
Пересолимаб	Активация рецептора PD-1	Пациенты с РА и недостаточным ответом на сБПВП, ГИБП или тсБПВП	Фаза II	Значимый ответ по показателю индекса DAS28-СРБ по сравнению с плацебо к 12-й неделе
Роснилимаб	Активация рецептора PD-1	Пациенты с РА и недостаточным ответом на сБПВП, ГИБП или тсБПВП	Фаза II	Исследование продолжается
JNJ-67484703	Активация рецептора PD-1	Пациенты с РА и недостаточным ответом на сБПВП, ГИБП или тсБПВП	Фаза I	Исследование завершено, результаты ожидаются
<i>Другие препараты</i>				
Игуратимод	Ингибирование NF-κB	Пациенты с РА длительностью более трех месяцев и менее двух лет	Фаза IV	Статистически значимый ответ по критерию ACR20 по сравнению с МТ к 52-й неделе
ТСК-276	Ингибирование CDK4/6	Пациенты с РА, соответствующие классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г.	Фаза IIb	Улучшение ответа по критерию ACR20 по сравнению с плацебо на седьмой день
ABT-122	Биспецифический иммуноглобулин с двойными вариабельными доменами, нацеленный на ФНО и ИЛ-17A	Пациенты с РА и недостаточным ответом на МТ	Фаза II	Отсутствие статистически значимых различий по частоте достижения ответа по критерию ACR20 по сравнению с адалимумабом к 12-й неделе
Проксимод	Селективный агонист рецептора S1PR1	Пациенты с РА, ранее не получавшие терапию сБПВП	Фаза I	Отсутствие доступных клинических данных в отношении изменения активности заболевания. Хорошая переносимость в течение 28-дневного периода терапии

Примечание. ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, BCR (B-cell receptor) – В-клеточный рецептор.

предположение, что ксенотенные МСК могут демонстрировать более выраженный терапевтический эффект по сравнению с аллогенными или сингенными аналогами, что позволяет предположить зависимость клинических результатов от иммунологических раз-

личий между донором и реципиентом [35]. Несмотря на ограниченное количество клинических испытаний, во многих из них сообщалось о положительных результатах такого лечения. В частности, в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 172 пациентов



с РА, получавших терапию МСК, было зафиксировано улучшение качества жизни, а также уменьшение боли и припухлости суставов уже в течение двух недель после внутривенного введения клеток [36]. Не так давно было установлено, что у резистентных к терапии пациентов с РА на фоне применения МСК усиливалась экспрессия генов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста $\beta 1$. Это в очередной раз подтверждает наличие у МСК выраженных иммуномодулирующих эффектов. Хотя полученные результаты являются многообещающими, для совершенствования методов терапии РА на основе МСК необходимо дальнейшее изучение патогенеза заболевания и механизмов воздействия МСК.

Дендритные клетки

Дендритные клетки признаны важнейшими антиген-презентирующими клетками, регулирующими иммунные ответы и играющими ключевую роль как в инициации иммунной реакции, так и в поддержании толерантности. Среди них особый интерес представляют толерогенные дендритные клетки (tolerogenic dendritic cells, TolDC), которые обладают иммуносупрессивными свойствами, регулируя активность Т-лимфоцитов посредством индукции анергии или апоптоза, и играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза [37]. Индукция TolDC с помощью фармакологических агентов, генетических модификаций или контролируемого созревания *in vitro* открыла новый путь иммунотерапии. Модифицированные *ex vivo* TolDC продемонстрировали эффективность в экспериментальных моделях аутоиммунной патологии, в частности при коллаген-индуцированном артрите у грызунов. Полученные данные позволяют рассматривать TolDC как потенциальный инструмент таргетной терапии, направленной на восстановление иммунного баланса и снижение патологического воспаления [38].

В настоящее время TolDC уже вышли на этап клинических испытаний (фазы I/II) при заболеваниях с иммунным компонентом, включая аллергическую астму, сахарный диабет 1-го типа и рассеянный склероз. Кроме того, проводятся исследования по применению TolDC в трансплантологии. Успешно завершены четыре исследования фазы I, включая исследование Rheumavax, в котором оценивались TolDC, обработанные ингибитором NF- κ B и нагруженные четырьмя цитруллинированными пептидными антигенами, при РА. Препарат вводился внутривенно в возрастающих дозах. Такая терапия не сопровождалась развитием нежелательных явлений, при этом на всех этапах наблюдения регистрировалось снижение медиаторов воспаления [39, 40]. Кроме того, внутрисуставные инъекции TolDC, индуцированных дексаметазоном/витамином D₃ и нагруженных аутологичной синовиальной жидкостью, продемонстрировали многообещающие результаты. Более высокие дозы TolDC (10×10^6 клеток) коррелировали с улучшением симптоматики. Несмотря на то что результаты этих исследований свидетельствуют о безопасности и терапевтическом потенциале TolDC,

с целью оптимизации клинической эффективности данной опции необходимы дальнейшие изыскания для совершенствования протоколов и углубления понимания о патологической среде [40].

Ингибиторы рецептор-взаимодействующей протеинкиназы 1

Рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) представляет собой новый перспективный терапевтический подход, нацеленный на программируемую гибель воспалительных клеток при РА. Дисрегуляция RIPK1 способствует персистирующему воспалению в синовиальной оболочке и суставной деструкции за счет высвобождения ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов и провоспалительных цитокинов из погибающих клеток. Ряд низкомолекулярных ингибиторов RIPK1, включая GSK2982772, прошли ранние фазы клинических исследований, однако не продемонстрировали клинически значимой эффективности по сравнению с плацебо [41]. Еще один ингибитор RIPK1 – окадусертиб – в настоящее время оценивается в исследовании фазы II на предмет безопасности и эффективности при лечении РА [42]. Результаты ожидаются по завершении испытания.

Агонисты рецептора программируемой клеточной гибели 1

Более десяти лет назад ингибиторы программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) совершили революцию в лечении разных видов рака. Одним из наиболее частых побочных эффектов ингибиторов PD-1 оказался воспалительный артрит. Именно поэтому была выдвинута гипотеза о том, что стимуляция данного сигнального пути может быть эффективной при РА. Пересолимаб, гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, стимулирующее путь PD-1, был оценен в исследовании фазы II у пациентов с РА и недостаточным ответом на конвенциональную и биологическую терапию. По сравнению с плацебо к 12-й неделе наблюдалось значимое улучшение показателей индекса DAS28-CRP [43]. В настоящее время ожидаются результаты двух исследований агонистов PD-1 [44, 45].

Препараты, воздействующие на другие сигнальные пути

Игуратимод представляет собой синтетический низкомолекулярный иммуномодулятор, который ингибирует активацию NF- κ B, тем самым подавляя продукцию провоспалительных цитокинов. В настоящее время он одобрен для лечения РА в Японии и Китае. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с недостаточным ответом на МТ игуратимод обеспечил значимо более высокую частоту достижения ответа по критерию ACR20 по сравнению с плацебо [46]. Циклин-зависимые киназы (cyclin-dependent kinases, CDK) регулируют клеточный цикл, и их аномальная активность ассоциирована с различными злокачест-



венными новообразованиями. Несколько ингибиторов CDK широко применяются для лечения некоторых видов рака [47]. CDK4/6 отвечает за пролиферацию синовиоцитов в модели артрита на животных [48]. ТСК-276 – пероральный ингибитор CDK4/6 – был оценен в исследовании фазы II [49]. Установлено, что он улучшает ответ на терапию по критерию ACR20 уже через семь дней.

ABT-122 – биспецифическая иммуноглобулиновая молекула с двойными вариабельными доменами, нацеленная как на ФНО, так и на ИЛ-17А. Первоначально ABT-122 продемонстрировала многообещающие результаты. Однако клинические исследования не дали благоприятных исходов [50]. Одним из возможных объяснений может служить то, что ИЛ-17 не играет центральной роли в патогенезе РА в отличие, например, от патогенеза аксиального спондилоартрита.

Проксимод является селективным агонистом сфингозин-1-фосфатного рецептора 1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1), который был разработан в качестве иммуномодулятора для пациентов с РА. Двухэтапное плацебо-контролируемое исследование фазы I, проведенное в одном центре, было направлено на оценку безопасности, фармакокинетики и предварительной эффективности проксимода у здоровых добровольцев и пациентов с РА, ранее не получавших СБПВП. Согласно полученным результатам, проксимод в целом хорошо переносился, а нежелательные явления были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести [51]. Клинические данные в отношении активности заболевания в данном исследовании не раскрывались.

Терапевтические подходы на основе фосфатов

Несмотря на доступность различных методов биологической терапии РА, опасения по поводу их эффективности и безопасности стимулировали поиск инновационных подходов, в частности в области наномедицины. Наночастицы на основе фосфатов, обладающие адаптивными физико-химическими свойствами, обеспечивают точное таргетирование и контролируемое высвобождение лекарственных средств, открывая тем самым возможности для персонализированной стратегии лечения РА. Был разработан ряд фосфатных носителей, в частности фосфатные дендримеры, функционализированные азабисфосфонатом (АБП), которые модулируют иммунный ответ, стимулируя активацию противовоспалительных моноцитов через сигнальный путь STAT3/ИЛ-10 и одновременно подавляя зависящую от ИЛ-2 пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов посредством ингибирования пути JAK/STAT5 [52]. Это ослабляет активацию адаптивного иммунитета и усиливает пролиферацию NK-клеток [52]. Исследования на мышинных моделях артрита (мышь линии IL-1ra^{-/-} и модель сывороточного переноса K/BxN) показали, что инъекции дендримеров АБП снижают уровень провоспалительных цитокинов и повышают концентрацию противовоспалительных цитокинов, эффективно ингибируя дифференцировку остеокластов и уменьшая повреждение суставов. Эти данные подчеркивают потенциал наномедицины на основе фосфатов при РА.

Наночастицы гидроксиапатита (ГА) благодаря способности высвобождать биодоступные ионы кальция (Ca²⁺) и фосфата (Pi) не только усиливают адгезию остеобластов и регенерацию костной ткани через сигнальные пути Wnt/β-катенин и PI3K (phosphoinositide 3-kinases)/АКТ, но и служат эффективными носителями для ГК, таких как метилпреднизолон ацетат. При этом контролируемое высвобождение препарата снижает системную токсичность и обеспечивает пролонгированное местное противовоспалительное действие за счет подавления NF-κB [53]. Инкапсулирование других соединений, таких как триамцинолон ацетонид и комбинация терифлуномида с МТ, позволило достичь сопоставимой эффективности при минимизации побочных реакций. Кроме того, сообщается, что композиты на основе ГА, в частности в сочетании с желатином и полимолочной кислотой, оптимизируют и пролонгируют высвобождение ибупрофена. Помимо контроля воспаления ГА играет значительную роль в восстановлении суставов, облегчая адгезию остеобластов и тем самым стимулируя регенерацию костной ткани. Липосомальные системы доставки лекарственных средств также являются инновационным подходом к лечению РА. Липосомально-инкапсулированный преднизолон фосфат полностью купировал воспалительные реакции в моделях на крысах, тогда как свободный препарат оказывал лишь умеренный эффект.

В совокупности все фосфатные наноносители обладают двумя механизмами действия. Речь, в частности, идет об иммунной модуляции через пути STAT, NF-κB и RANKL, а также о регенерации и доставке лекарственных средств путем опосредованной Ca²⁺/Pi остеогенной сигнализации, что обеспечивает высокотаргетный и более безопасный терапевтический подход при РА. Дальнейшее изучение фосфатных наночастиц, включая липосомы, будет способствовать улучшению терапии РА за счет повышения эффективности препаратов и минимизации риска нежелательных явлений [54].

Экзосомы кишечного происхождения

Экзосомы кишечного происхождения все чаще рассматриваются как перспективные терапевтические агенты при РА вследствие их способности регулировать иммунный гомеостаз в рамках оси «кишечник – сустав». Эти наноразмерные везикулы, секретируемые клетками кишечного эпителия и микроорганизмами, способны преодолевать кишечный барьер и транспортировать функциональные молекулы, такие как микроРНК, белки и бактериальная ДНК, в отдаленные участки, включая ткани синовиальной оболочки. Данные литературы свидетельствуют о том, что экзосомы, полученные из пробиотиков (например, *Lactobacillus rhamnosus*), подавляют дифференцировку Th17 и одновременно стимулируют экспансию регуляторных Т-лимфоцитов (regulatory T cells, Treg), тем самым снижая выраженность воспаления в суставах и эрозию хряща. Положительный эффект отмечается и у экзосом *Bacteroides fragilis*, несущих полисахарид А. Они усиливают секрецию ИЛ-10 и восстанавливают иммунную



толерантность, снижая таким образом выраженность синовиальной гиперплазии и выработку аутоантител. Примечательно, что экзосомы могут изменять проницаемость кишечного барьера, обеспечивая доступ микробного груза в системный кровоток, что в зависимости от баланса провоспалительного и противовоспалительного содержимого экзосом может как усугублять, так и облегчать течение РА [55].

Подходы на основе методов генной и клеточной терапии

Появление препаратов на основе РНК стало прорывом в лечении заболеваний, в патогенезе которых важную роль играют генетические факторы. Они обеспечивают точную регуляцию экспрессии генов, выходящую за рамки механизмов действия традиционных лекарственных средств. Одни РНК-средства уже одобрены для клинического применения, другие – находятся в стадии разработки, что делает данное направление терапии перспективным в ближайшем будущем [56, 57].

Терапевтический потенциал стратегий на основе малых интерферирующих РНК (миРНК) при РА подтвержден результатами многочисленных экспериментальных исследований.

ABX464 (обефазимод) представляет собой низкомолекулярное соединение, повышающее экспрессию миРНК-124. В плацебо-контролируемом исследовании фазы II с участием пациентов с недостаточным ответом на терапию МТ и/или ингибиторами ФНО он продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и признаки клинической эффективности [58]. В недавнем исследовании показано, что однократная внутрисуставная инъекция аденоассоциированного вируса, несущего ген A20/TNFAIP3, снижает воспаление в модели на мышах [59].

Все больший интерес ревматологов вызывает CAR-T-клеточная терапия. Она успешно применялась при системной красной волчанке, системной склеродермии и миозитах [60]. В связи с этим встал вопрос о ее потенциале при РА. В небольшой серии клинических случаев (три пациента с РА и неэффективностью множественных БПВП и ГИБП, кроме РТМ) терапия CD19-направленными CAR-T-клетками привела к быстрому клиническому улучшению, снижению уровня маркеров острой фазы и значимому уменьшению титров аутоантител в течение шести месяцев наблюдения. Примечательно, что инфузионные реакции отсутствовали [61].

Блинатумомаб – биспецифический активатор Т-клеток CD19хCD3 – был оценен у шести пациентов с РА, рефрактерным к терапии множественными ГИБП или тсБПВП. Применение препарата позволило достичь клинической ремиссии с уменьшением признаков синовита по данным ультразвукового исследования и позитронно-эмиссионной томографии с ингибитором белка активации фибробластов, а также уровня аутоантител [62].

Перспективы будущих исследований

За последние два десятилетия терапия РА претерпела фундаментальные изменения благодаря появлению

ГИБП, что позволило улучшить исходы у пациентов за счет достижения ремиссии и предотвращения прогрессирования заболевания. Современные исследования РА вышли за рамки исключительно цитокин-таргетной терапии и включают новые направления, такие как эпигенетическая модуляция (например, ингибирование гистондеацетилаз), метаболическая коррекция и блокада молекул костимуляции. Развитие прецизионной медицины позволяет еще больше персонализировать лечение. Так, транскриптомный анализ биоптатов синовиальной оболочки помогает выделять молекулярные подгруппы РА для применения специфических терапевтических стратегий. Активно изучаются методы клеточной терапии, включая применение МСК, регуляторных Т-лимфоцитов и вакцин на основе TolDC, которые могут оказывать как иммуносупрессивное, так и регенеративное воздействие. Кроме того, ведутся исследования генной терапии при РА. Продолжающийся прогресс в разработке ГИБП, ингибиторов JAK, эпигенетических и метаболических модуляторов, а также клеточных препаратов открывает широкие перспективы для повышения эффективности лечения РА.

Более глубокое понимание патофизиологии РА имеет первостепенное значение для улучшения прогноза и развития прецизионной медицины. Появление омиксных технологий (транскриптомики, протеомики и метаболомики) позволило выявить новые механизмы патогенеза РА. Тем не менее для оптимизации таргетной терапии предстоит проделать масштабную работу по четкому картированию ключевых признаков и патологических механизмов на каждой стадии заболевания, а также по классификации РА на более специфические молекулярные подтипы. Необходимо также сосредоточить внимание на профилактических стратегиях, направленных на минимизацию риска дебюта и рецидивов заболевания. Поскольку утрата аутоиммунной толерантности часто происходит за много лет до развития клинического воспаления, существует острая потребность в новых прогностических инструментах. Они позволят выявлять иммунные нарушения на ранней стадии и своевременно проводить превентивные вмешательства для предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания.

Эффективность терапии РА определяется множеством механизмов, каждый из которых предоставляет возможности для ее совершенствования и инноваций. Генетические полиморфизмы рецепторов цитокинов, Fc-рецепторов и ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, влияют на ответ на терапию и клиренс препаратов. Следовательно, фармакогеномное профилирование и прецизионный подбор доз способны оптимизировать результаты лечения. Распределение лекарственных средств также играет крайне важную роль, поскольку биологические препараты зачастую обладают ограниченной способностью к проникновению в очаги воспаления в синовиальной оболочке. В связи с этим системы наночастиц, липосомальные формы и инженерные экзосомы представляют собой многообещающие стратегии



для улучшения локальной биодоступности. Серьезным препятствием остается иммуногенность, поскольку образование антител к препаратам приводит к утрате их эффективности. Для решения этой проблемы и увеличения периода полувыведения исследуются такие подходы, как инжинерия Fc-фрагмента, гликоинжинерия и использование полностью человеческих каркасов антител. Кроме того, активация компенсаторных сигнальных путей нередко способствует развитию вторичной резистентности, что подчеркивает потенциал комбинации блокады цитокинов с метаболическими вмешательствами, эпигенетическими модуляторами или регуляторами иммунных контрольных точек для достижения более стойкого контроля заболевания. Наконец, различия в составе микробиоты кишечника

все чаще признаются факторами, модифицирующими эффективность препаратов, особенно ГИБП и ингибиторов JAK, и будущие стратегии могут включать таргетную модуляцию микробиома или применение пробиотиков в качестве вспомогательных подходов для усиления терапевтического эффекта. 🍌

Финансирование. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 125020301268-4. Работа не имела спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. J. Autoimmun. 2020; 110: 102405.
2. Abasolo L., Leon L., Rodriguez-Rodriguez L., et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. Semin. Arthritis Rheum. 2015; 44 (5): 506–513.
3. Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987; 30 (11): 1205–1213.
4. MacGregor A.J., Snieder H., Rigby A.S., et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum. 2000; 43 (1): 30–37.
5. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., et al. Rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018; 4 (1): 15022.
6. Bartok B., Firestein G.S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. Immunol. Rev. 2010; 233 (1): 233–255.
7. Sarzi-Puttini P., Ceribelli A., Marotto D., et al. Systemic rheumatic diseases: from biological agents to small molecules. Autoimmun. Rev. 2019; 18 (6): 583–592.
8. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2021; 73 (7): 924–939.
9. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bergstra S.A., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann. Rheum. Dis. 2023; 82 (1): 3–18.
10. Bartelds G.M., Wijnbrandts C.A., Nurmohamed M.T., et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66 (7): 921–926.
11. O'Connor P., Wolinsky J.S., Confavreux C., et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2011; 365 (14): 1293–1303.
12. Wallace D., Gudsoorkar V., Weisman M., Venuturupalli S. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. Nat. Rev. Rheumatol. 2012; 8 (9): 522–533.
13. Liu J., Jiang Y., Zhang S., et al. Ivarmacitinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic DMARDs: results from a phase III randomised clinical trial. Ann. Rheum. Dis. 2025; 84 (2): 188–200.
14. Mahmood Z., Schmalzing M., Dorner T., et al. Therapeutic cytokine inhibition modulates activation and homing receptors of peripheral memory B cell subsets in rheumatoid arthritis patients. Front. Immunol. 2020; 11: 572475.
15. Karnell J.L., Albuлесcu M., Drabic S., et al. A CD40L-targeting protein reduces autoantibodies and improves disease activity in patients with autoimmunity. Sci. Transl. Med. 2019; 11 (489): eaar6584.
16. Abuqayyas L., Cheng L.E., Teixeira Dos Santos M., et al. Safety and biological activity of rozibafusp alfa, a bispecific inhibitor of inducible costimulatory ligand and B cell activating factor, in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase Ib, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose study. ACR Open. Rheumatol. 2022; 4 (10): 903–911.
17. Buttgereit F., Aelion J., Rojkovich B., et al. Efficacy and safety of ABBV-3373, a novel anti-tumor necrosis factor glucocorticoid receptor modulator antibody-drug conjugate, in adults with moderate-to-severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: a randomized, double-blind, active-controlled proof-of-concept phase IIa trial. Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (6): 879–889.
18. Tanaka Y., Kawanishi M., Nakanishi M., et al. Efficacy and safety of the anti-TNF multivalent NANOBODY® compound ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 52-week result of a phase II/III study (OHZORA trial). Mod. Rheumatol. 2022; 33 (5): 883–890.
19. A study to evaluate SAR441566 efficacy and safety in adults with rheumatoid arthritis (SPECIFI-RA). ClinicalTrials.gov. NCT06073093. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06073093> (дата обращения: 30.07.2026).
20. Leng X., Tang X., Hu P., et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of WBP216, a novel IL-6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis: a phase Ia randomized placebo-controlled study. Front. Immunol. 2022; 13: 1110992.



21. Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (6): R204.
22. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (8): 1096–1103.
23. Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt M. Abatacept sc versus adalimumab on background methotrexate in RA: one year results from the AMPLE study. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (Suppl. 3): A60.
24. Lopez-Maraver M, Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, et al. Subcutaneous vs intravenous abatacept in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicentre study of 397 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2024; 68: 152517.
25. Takeuchi T, Thorne C, Karpouzias G, et al. Sirukumab for rheumatoid arthritis: the phase III SIRROUND-D study. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (12): 2001–2008.
26. Van Roy M, Ververken C, Beirnaert E, et al. The preclinical pharmacology of the high affinity anti-IL-6R Nanobody® ALX-0061 supports its clinical development in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17 (1): 135.
27. Brezinschek H.P, Rainer F, Brickmann K, Graninger W.B. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (4): R161.
28. Rozman S, Grabnar I, Novakovic S, et al. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. *Br. J. Clin. Pharm.* 2017; 83 (8): 1782–1790.
29. Wang L, Xu D, Fang J, et al. Telitacicept, a human recombinant fusion protein targeting and neutralizing B lymphocyte stimulator (BlyS) and a proliferation-inducing ligand (APR), in rheumatoid arthritis (RA) patients with an inadequate response to methotrexate (MTX): a randomized, double-blind, phase 3 study. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (Suppl. 9).
30. Li J, Li M, Wu D, et al. SM03, an anti-human CD22 monoclonal antibody, for active rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology.* 2022; 61 (5): 1841–1848.
31. Jenkins E, Louw I, Balog A, et al. OP0036 efficacy, safety, and pharmacokinetics of ANTI-CD40 antibody abiprubart (KPL-404) in patients with rheumatoid arthritis: a phase 2, randomized, placebo-controlled 12-WEEK-TREATMENT proof-of-concept study. *Ann. Rheum. Dis.* 2024; 83 (Suppl. 1): 81–82.
32. Gudu T, Oztas M, Nikiphorou E. Contemporary approaches to the management of rheumatoid arthritis: precision and progress. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2025; 39 (4): 102106.
33. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8 (4): 315–317.
34. Uzielienė I, Bagdonas E, Hoshi K, et al. Different phenotypes and chondrogenic responses of human menstrual blood and bone marrow mesenchymal stem cells to activin A and TGF- β 3. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1): 251.
35. Lopez-Santalla M, Mancheno-Corvo P, Escolano A, et al. Comparative analysis between the in vivo biodistribution and therapeutic efficacy of adipose-derived mesenchymal stromal cells administered intraperitoneally in experimental colitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7): 1853.
36. Lopez-Santalla M, Fernandez-Perez R, Garin M. Mesenchymal stem/stromal cells for rheumatoid arthritis treatment: an update on clinical applications. *Cells.* 2020; 9 (8): 1852.
37. Schinnerling K, Rosas C, Soto L, et al. Humanized mouse models of rheumatoid arthritis for studies on immunopathogenesis and preclinical testing of cell-based therapies. *Front. Immunol.* 2019; 10: 203.
38. Domogalla M, Rostan P, Raker V, Steinbrink K. Tolerance through education: how tolerogenic dendritic cells shape immunity. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1764.
39. Ning B, Wei J, Zhang A, et al. Antigen-specific tolerogenic dendritic cells ameliorate the severity of murine collagen-induced arthritis. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0131152.
40. Ma G, Tan Y, Tian Y, Bao L, Jiang H. Tolerogenic dendritic cells alleviate joint inflammation and arthropathy via reducing Th1 and Th17 cell proportion in CIA rats. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2021; 37 (3): 193–198.
41. Weisel K, Berger S, Thorn K, et al. A randomized, placebo-controlled experimental medicine study of RIPK1 inhibitor GSK2982772 in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23 (1): 85.
42. An adaptive phase 2a/2b study of LY3871801 in adult participants with rheumatoid arthritis. *ClinicalTrials.gov*. NCT05848258. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848258> (дата обращения: 30.07.2026).
43. Tuttle J, Drescher E, Simon-Campos J.A, et al. A phase 2 trial of peresolimab for adults with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (20): 1853–1862.
44. A study of efficacy and safety of rosnilimab in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis (RENOIR). *ClinicalTrials.gov*. NCT06041269. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06041269> (дата обращения: 30.07.2026).
45. A study of JNJ-67484703 in participants with active rheumatoid arthritis. *ClinicalTrials.gov*. NCT04985812. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04985812> (дата обращения: 30.07.2026).
46. Hara M, Abe T, Sugawara S, et al. Efficacy and safety of iguratimod compared with placebo and salazosulfapyridine in active rheumatoid arthritis: a controlled, multicenter, double-blind, parallel-group study. *Mod. Rheumatol.* 2007; 17 (1): 1–9.
47. Zhang M, Zhang L, Hei R, et al. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. *Am. J. Cancer Res.* 2021; 11 (5): 1913–1935.



48. Taniguchi K., Kohsaka H., Inoue N., et al. Induction of the p16INK4a senescence gene as a new therapeutic strategy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 1999; 5 (7): 760–767.
49. Tasaki D., Tsuruda K., Sun S., et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized multiple dose phase 1b trial of a CDK4/6 inhibitor, TCK-276, in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2025; 64 (3): 1036–1044.
50. Khatri A., Klunder B., Peloso P.M., Othman A.A. Exposure-response analyses demonstrate no evidence of interleukin 17A contribution to efficacy of ABT-122 in rheumatoid or psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2019; 58 (2): 352–360.
51. Zhang H., Li Q., Li C., et al. Evaluation of proximod, a selective agonist of sphingosine-1-phosphate receptor-1, in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis: a phase 1, double-blind, randomised, placebo-controlled, ascending dose trial. *Lancet Rheumatol.* 2024; 6 (12): e837–847.
52. Poupot M., Griffe L., Marchand P., et al. Design of phosphorylated dendritic architectures to promote human monocyte activation. *FASEB J.* 2006; 20 (13): 2339–2351.
53. Jadhav D., Vavia P. Dexamethasone sodium phosphate loaded modified cyclodextrin based nanoparticles: an efficient treatment for rheumatoid arthritis. *J. Pharm. Sci.* 2021; 110 (3): 1206–1218.
54. Kumar S., Ghosh S., Basu M., Ghosh M. CHIP modulates Wnt/ β -catenin signalling in colorectal cancer through proteasomal degradation of DDX17. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2025; 1872 (8): 120049.
55. Zhao J., Zhang B., Meng W., Hu J. Elucidating a fresh perspective on the interplay between exosomes and rheumatoid arthritis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2023; 11: 1177303.
56. Swaminathan G., Shigna A., Kumar A., et al. RNA interference and nanotechnology: a promising alliance for next generation cancer therapeutics. *Front. Nanotechnol.* 2021; 3: 1–25.
57. Mahmoodi Chahbatani G., Dana H., Gharagouzloo E., et al. Small interfering RNAs (siRNAs) in cancer therapy: a nano-based approach. *Int. J. Nanomed.* 2019; 14: 3111–3128.
58. Daien C., Krogulec M., Gineste P., et al. Safety and efficacy of the miR-124 upregulator ABX464 (obefazimod, 50 and 100 mg per day) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate and/or anti-TNF α therapy: a placebo-controlled phase II study. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (8): 1076–1084.
59. Zhang Q., Yu F.X., Wu Y.L., et al. Novel gene therapy for rheumatoid arthritis with single local injection: adeno-associated virus-mediated delivery of A20/TNFAIP3. *Mil. Med. Res.* 2022; 9 (1): 34.
60. Muller F., Taubmann J., Bucci L., et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease: a case series with follow-up. *N. Engl. J. Med.* 2024; 390 (8): 687–700.
61. Li Y., Li S., Zhao X., et al. Fourth-generation chimeric antigen receptor T-cell therapy is tolerable and efficacious in treatment-resistant rheumatoid arthritis. *Cell Res.* 2025; 35 (3): 220–223.
62. Bucci L., Hagen M., Rothe T., et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 2024; 30 (6): 1593–1601.

Evolution of Rheumatoid Arthritis Pharmacotherapy in the Era of Precision Medicine

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, PhD, T.P. Fedina, M.A. Ushakova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Eugenia S. Aronova, eugpoz@mail.ru

The article analyzes the evolution and current prospects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA). Despite the widespread introduction in clinical practice of biologic and targeted synthetic disease-modifying antiinflammatory drugs, achieving sustained remission in a significant proportion of patients remains RA challenging due to the clinico-immunological heterogeneity of the disease, the lack of validated response predictors, and the risks associated with long-term immunosuppression. Data on the mechanisms of action and efficacy of methotrexate, janus kinases inhibitors, monoclonal antibodies against tumor necrosis factor α , interleukin 6, and CD20, as well as T-cell costimulation modulators, are systematized. Particular attention is paid to promising therapeutic strategies currently in phase I–III clinical trials: PD-1 receptor agonists, RIPK1 and CDK4/6 inhibitors, bispecific immunoglobulins, cellular therapies (mesenchymal stromal and tolerogenic dendritic cells, CAR-T cells), and small interfering RNA-based platforms. The potential of nanomedical delivery systems and gut-derived exosomes for targeted drug transport and modulation of the gut-joint axis is discussed. The necessity of transitioning from empirical therapy selection to precision medicine, integrating multi-omics profiling, pharmacogenetic testing, early diagnosis of the pre-RA, and targeted microbiome modulation, is emphasized. The implementation of these innovations into clinical practice will optimize patient stratification, overcome secondary non-response and drug immunogenicity, and ensure personalized disease control.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, tumor necrosis factor α inhibitors, rituximab, genetically engineered biological drugs, precision medicine