



ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10436314>

Хасанов Фаррухжон Шерали угли

Самаркандский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Углубляясь в эффективность, профили безопасности и долгосрочные результаты каждого варианта лечения, медицинские работники могут получить полное представление о меняющейся ситуации в лечении РА. Эти знания затем можно использовать для оказания индивидуальной помощи пациентам, которая оптимизирует результаты и улучшает качество их жизни. Хотя в настоящее время не существует лекарства от РА, существует несколько вариантов лечения, которые могут помочь справиться с симптомами и предотвратить повреждение суставов. В сегодняшний день имеется множество вариации купирование симптомов РА. В этой научной работе будут рассмотрены традиционные варианты лечения РА, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды и противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (DMARD).

Ключевые слова

ревматоидный артрит, Янус-киназы, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли.

Точная этиология ревматоидного артрита (РА) неизвестна, считается, что ряд генетических, экологических и иммунологических переменных играют роль в его возникновении. Учитывая, что определенные аллели человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), особенно те, которые имеют общий эпитоп HLA-DRB1, прочно связаны с повышенным риском развития РА, генетическая предрасположенность играет ключевую роль (van Drongelen V, Holoshitz J. Human Leukocyte Antigen-Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2017 Aug;43(3):363-376. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.003. PMID: 28711139; PMCID: PMC5643023.). Факторы окружающей среды, такие как курение и некоторые инфекции, также связаны с возникновением РА у людей с определенной генетической предрасположенностью (Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North



Am. 2012 May;38(2):405-26. doi: 10.1016/j.rdc.2012.04.002. Epub 2012 May 30. PMID: 22819092; PMCID: PMC3402910.).

Хроническое воспаление синовиальной оболочки, выстилающей суставы, приводящее к синовиту и дегенерации суставов, является отличительным признаком РА. Инфильтрация иммунных клеток, таких как лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, определяет синовиальное воспаление (Tran CN, Lundy SK, Fox DA. Synovial biology and T cells in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*. 2005 Oct;12(3):183-9. doi: 10.1016/j.pathophys.2005.07.005. PMID: 16112560; PMCID: PMC3533491.). Эти иммунные клетки вызывают выработку провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), которые продлевают воспаление и разрушают суставы. Синовиальная гиперплазия и расширение обусловлены продолжающимся воспалением при РА, что приводит к развитию паннуса. Паннус поражает суставной хрящ и разрушает подлежащую кость, необратимо разрушая сустав и нарушая его функцию (Wei ST, Sun YH, Zong SH, Xiang YB. Serum Levels of IL-6 and TNF- α May Correlate with Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2015 Dec 24;21:4030-8. doi: 10.12659/msm.895116. PMID: 26704133; PMCID: PMC4694713.). Цикл воспаления и повреждения тканей при РА усугубляется разрушением компонентов суставов, включая хрящи и кости, что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов. При РА, аутоиммунном заболевании, части синовиальной оболочки ошибочно воспринимаются иммунной системой как чужеродные. Ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированному белку являются двумя примерами аутоантител, которые играют важную роль в этиологии заболеваний. Когда эти антитела объединяются для создания иммунных комплексов, активируются воспалительная реакция и каскады комплемента. На развитие заболевания влияют взаимодействия между иммунными клетками, включая Т-клетки, В-клетки и врожденные иммунные клетки. Провоспалительная среда создается, когда нарушение регуляции субпопуляции Т-клеток приводит к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов (Yap HY, Tee SZ, Wong MM, Chow SK, Peh SC, Teow SY. Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. *Cells*. 2018 Oct 9;7(10):161. doi: 10.3390/cells7100161. PMID: 30304822; PMCID: PMC6211121.). Чтобы контролировать иммунные реакции и остановить или обратить вспять воспаление и дегенерацию суставов при РА, важно понимать эти взаимодействия.

Ревматоидный фактор (РФ), аутоантитело, обнаруженное при ревматоидном артрите (РА), был предметом многочисленных исследований. РФ представляет собой антитело иммуноглобулина М (IgM) или, реже, имму-



ноглобулина G (IgG), направленное против Fc-части IgG. (Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727-34. doi: 10.1155/2013/726598. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24324289; PMCID: PMC3845430.) Хотя это не является признаком конкретного заболевания, РФ используется для диагностики РА. Более высокая титр-жесть заболевания и повреждение суставов связаны с высоким уровнем РФ. Еще одним типичным аутоантителом при РА являются антитела к цитруллинированному белку (АСРА). Для идентификации РФ используются серологические процедуры, такие как ИФА или анализы латекс-агглютинации. В разных популяциях частота РФ-положительных результатов варьируется, причем более высокие показатели наблюдаются у людей с более тяжелыми симптомами заболевания. Наличие аутоантител к РФ и АСРА не только полезно при диагностике РА, но также имеет важное клиническое значение для прогноза и прогрессирования заболевания. РФ выявляется примерно у 70-80% больных РА, хотя его можно обнаружить и при других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. (Street, T., MD. (n.d.). Rheumatoid Factor: reference range, interpretation, collection and panels.) АСРА, с другой стороны, высокоспецифичен для РА и может быть обнаружен примерно у 60-70% пациентов, что делает его надежным маркером для диагностики заболевания. (Liang Z, Wang N, Shang L, Wang Y, Feng M, Liu G, Gao C, Luo J. Evaluation of the immune feature of АСРА-negative rheumatoid arthritis and the clinical value of matrix metalloproteinase-3. *Front Immunol*. 2022 Jul 27;13:939265. doi: 10.3389/fimmu.2022.939265. PMID: 35967336; PMCID: PMC9363571.) Присутствие этих аутоантител, особенно при обнаружении на ранней стадии заболевания, может помочь отличить РА от других форм артрита. Более того, их уровни коррелируют с активностью заболевания и могут помочь предсказать прогрессирование заболевания, повреждение суставов и вероятность достижения ответа на лечение (Myrthe A.M. van Delft, Tom W.J. Huizinga, An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis, *Journal of Autoimmunity*, Volume 110, 2020, 102392, ISSN 0896-8411,) Патогенетическая роль аутоантител при РА многогранна. Во-первых, аутоантитела RF и АСРА могут образовывать иммунные комплексы, когда они связываются со своими мишенями, такими как IgG или цитруллинированные белки. Эти иммунные комплексы могут активировать каскады комплемента и вызывать воспалительные реакции, способствуя синовиальному воспалению и повреждению суставов. (Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):437-446. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28451788; PMCID: PMC5486798.). Кроме того, аутоантитела могут активно



участвовать в усилении воспаления в синовиальной оболочке. Антитела АСРА, например, были обнаружены в синовиальной ткани пациентов с РА и могут напрямую связываться с цитруллинированными белками, способствуя выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов в сотрудничестве с иммунными клетками синовиальной оболочки. (Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. Clin Rev Allergy Immunol. 2022 Oct;63(2):138-151. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34495490; PMCID: PMC9464122.). Также аутоантитела могут способствовать привлечению и активации иммунных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы, в синовиальной ткани. Эти иммунные клетки при взаимодействии с иммунными комплексами или цитруллинированными белками выделяют дополнительные провоспалительные цитокины и ферменты, которые закрепляют синовиальное воспаление и разрушение суставов (Chang MH, Nigrovic PA. Antibody-dependent and -independent mechanisms of inflammatory arthritis. JCI Insight. 2019 Mar 7;4(5):e125278. doi: 10.1172/jci.insight.125278. PMID: 30843881; PMCID: PMC6483516.). Суммируя эти данные, можно прийти к выводу что аутоантитела, особенно RF и АСРА, играют значительную роль в патогенезе РА. Они не только помогают в диагностике РА, но также имеют важное клиническое значение для прогноза и прогрессирования заболевания. Эти аутоантитела способствуют синовиальному воспалению посредством образования иммунных комплексов, активации каскадов комплемента и запуска провоспалительных реакций в синовиальной оболочке. Понимание роли аутоантител при РА дает представление о потенциальных терапевтических мишенях, которые могут модулировать их эффекты и останавливать прогрессирование заболевания.

Заключения. В заключение отметим, что в лечении ревматоидного артрита (РА) за последние годы произошел значительный прогресс. Одним из ключевых направлений прогресса в лечении РА является использование биологических методов лечения, таких как ингибиторы ФНО, моноклональные антитела и ингибиторы Янус-киназы (JAK). Эти агенты продемонстрировали эффективность в снижении активности заболевания, улучшении клинических результатов и предотвращении повреждения суставов. Более того, разработка биоаналогов расширила возможности лечения и повысила их доступность для пациентов. Кроме того, таргетная терапия стала многообещающей стратегией лечения РА. Низкомолекулярные ингибиторы, такие как ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) апремиласт и ингибитор тирозинкиназы селезенки (SYK) фостаматиниб, показали эффективность в снижении активности заболевания и улучшении



физической функции. Эти таргетные методы лечения предлагают альтернативу для пациентов, которые могут иметь противопоказания к традиционным вариантам лечения или не реагировать на них. Более того, достижения в методах иммунотерапии показали многообещающую эффективность в лечении РА. Толерогенные дендритные клетки, мезенхимальные стволовые клетки и регуляторные Т-клетки продемонстрировали потенциал в модуляции иммунной системы и индукции иммунной толерантности, тем самым потенциально предотвращая прогрессирование заболевания и достигая долгосрочной ремиссии. Тем не менее, несмотря на значительные достижения в лечении РА, проблемы остаются. Доступ к инновационным методам лечения, соображения стоимости и возможность побочных эффектов, связанных с приемом лекарств, являются препятствиями, которые необходимо устранить. Продолжающиеся исследовательские усилия и сотрудничество между врачами, исследователями и фармацевтическими компаниями необходимы для дальнейшего совершенствования стратегий лечения и оптимизации ухода за пациентами. В данный момент самым оптимальным вариантом лечения остается комбинированная терапия так как остальные методы нуждаются в разработке. Однако благодаря постоянному прогрессу в понимании основных механизмов заболевания и разработке инновационных подходов к лечению, будущее открывает огромные перспективы для улучшения результатов и качества жизни людей, живущих с РА.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Abbasi, M., Mousavi, M. J., Jamalzahi, S., Alimohammadi, R., Bezvan, M. H., Mohammadi, H., & Aslani, S. (2019). Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *Journal of cellular physiology*, 234(7), 10018-10031.
2. Aletaha, D., & Smolen, J. (2005). The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 23(5), S100.
3. Almasi, S., Aslani, S., Poormoghim, H., Jamshidi, A. R., Poursani, S., & Mahmoudi, M. (2016). Gene expression profiling of toll-like receptor 4 and 5 in peripheral blood mononuclear cells in rheumatic disorders: ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 87-92.
4. Barlow et al., 2002. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on the incidence of cardiovascular events in a large inception cohort



of early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:768–76. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew474>

5. Barnetche, T., Constantin, A., Cantagrel, A., Cambon-Thomsen, A., & Gourraud, P. A. (2008). New classification of HLA-DRB1 alleles in rheumatoid arthritis susceptibility: a combined analysis of worldwide samples. *Arthritis research & therapy*, 10(1), 1-8.

6. Barra LJ, Pope JE, Hitchon C, Boire G, Schieir O, Lin D, et al. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on the incidence of cardiovascular events in a large inception cohort of early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:768–76. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew474>.

7. Bluett J, Jani M, Symmons DPM. (2017). Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*;4 (2):309–32.

8. Bodmer, J. G., & Bodmer, W. F. (1970). Studies on African Pygmies. IV. A comparative study of the HL-A polymorphism in the Babinga Pygmies and other African and Caucasian populations. *American journal of human genetics*, 22(4), 396.

9. Bohanec Grabar P., Logar D., Lestan B. et al. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 64. № 11. P. 1057–1068.

10. Cai Z, Zhang W, Yang F, Yu L, Yu Z, Pan J, Wang L, Cao X, Wang J. Immunosuppressive exosomes from TGF-beta1 gene-modified dendritic cells attenuate Th17-mediated inflammatory autoimmune disease by inducing regulatory T cells. *Cell Res* 2012;22(3):607–10.

11. Caliskan, M., Brown, C. D., & Maranville, J. C. (2021). A catalog of GWAS fine-mapping efforts in autoimmune disease. *The American Journal of Human Genetics*, 108(4), 549-563.

12. Cao, Y., et al., 2008. IL-27 induces a Th1 immune response and susceptibility to experimental arthritis. *J. Immunol.* 180 (2), 922–930.

13. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, Caporali R. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 2013;2013:1–13.

14. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, Caporali R. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 2013;2013:1–13.

15. Ceccarelli F, Perricone C, Fabris M, Alessandri C, Iagnocco A, Fabro C, Pontarini E, De Vita S, Valesini G. Transforming growth factor beta 869C/T and



interleukin 6 -174G/C polymorphisms relate to the severity and progression of bone-erosive damage detected by ultrasound in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13 (4):R111.

16. Worthington III, J. J., Kinrys, G., Wygant, L. E., & Pollack, M. H. (2005). Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *International clinical psychopharmacology*, 20(1), 9-11.

17. Chaleshgar-Kordasiabi et al., (2018); Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes. *Clin. Exp. Rheumatol.* 30 (6), 894–898

18. C-I, Wang L, Wei W, Yuce H, Phillips K. (2018). Burden of rheumatoid arthritis among US Medicare population: co-morbidities, health-care resource utilization and costs. *Rheumatol Adv Pract*;2:rky005. <https://doi.org/10.1093/rap/rky005>.

19. Dougados, M., Soubrier, M., Perrodeau, E., Gossec, L., Fayet, F., Gilson, M., ... & Ravaud, P. (2015). Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(9), 1725-1733.

20. Drozdik M., Rudas T., Pawlik A. et al. The effect of 3435C>T MDR1 gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 62. № 11. P. 933–937.

21. Dures, E., & Hewlett, S. (2012). Cognitive-behavioural approaches to self-management in rheumatic disease. *Nature reviews rheumatology*, 8(9), 553-559.

22. Dwarswaard, J., & van de Bovenkamp, H. (2015). Self-management support: a qualitative study of ethical dilemmas experienced by nurses. *Patient education and counseling*, 98(9), 1131-1136.

23. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 2019;40(3):545–60.

24. F. Eektimmerman, J.J. Swen, M.B. Madhar, C.F. Allaart, H.J. Guchelaar, Predictive genetic biomarkers for the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review, *Pharm. J.* 20 (2020) 159–168.

25. F. Zhou, F. Wang, F. Li, J. Yuan, H. Zeng, Q. Wei, R.M. Tanguay, T. Wu, Association of hsp70-2 and hsp-hom gene polymorphisms with risk of acute high-altitude illness in a Chinese population, *Cell Stress Chaperones* 10 (2005) 349–356.



26. Fadda S, Khairy N, Fayed H, Mousa H, Taha R. Interstitial lung disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis: Frequency, pattern and correlation with clinical manifestations and anti-citrullinated peptide antibodies level. *Egypt Rheumatologist* 2018;40(3):155–60.
27. Fauci AS, Braunwald, E., Kasper, D., Houser, D., et al. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill Medical. New York 2008.
28. Fava, R.A., Olsen, N.J., Spencer-Green, G., Yeo, K.-T., Yeo, T.-K., Berse, B., et al., 1994. Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J. Exp. Med.* 180 (1), 341–346.
29. Feldmann M, Maini SRNJIr. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. 2008;223(1):7-19;
30. Friend, S.L., et al., 1994. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol* 22 (3), 321–328.
31. Furner, S. E., Hootman, J. M., Helmick, C. G., Bolen, J., & Zack, M. M. (2011). Health-related quality of life of US adults with arthritis: analysis of data from the behavioral risk factor surveillance system, 2003, 2005, and 2007. *Arthritis care & research*, 63(6), 788-799.
32. Бекетова, Т. В. (2019). Обзор рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR), рассмотренных в 2018 г. *Современная ревматология*, 13(2).
33. Кантемирова, Б. И. (2012). Состояние фармакогенетических исследований в Российской Федерации и за рубежом. *Астраханский медицинский журнал*, 7(4).
34. Колосова, И. Р. (2003). Фактор множественной лекарственной устойчивости гликопротеин Р при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*, (1).
35. Кукес, В. Г. (2010). Персонализированная медицина в клинической фармакологии. *Биомедицина*, (3).
36. Кукес, В. Г., Сычев, Д. А., & Гасанов, И. И. (2007). Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе. *Клиническая медицина*, 85(2), 58-63.
37. Кукес, В. Г., Сычев, Д. А., Раменская, Г. В., & Игнатъев, И. В. (2007). Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. *Биомедицина*, (1).
38. Кукес, В. Г., Сычев, Д. Л., & Игнатъев, И. В. (2006). Клиническая фармакогенетика и практические здравоохранение: перспективы интеграции. *Биомедицина*, (5).



39. Муравьев Ю.В. и др. (2012). Современная практика лечения метотрексатом ревматоидного артрита / // Научно-практическая ревматология.– Т. 50, № 4. – С. 117–9.

40. Насонов, Е. Л., Каратеев, Д. Е., & Чичасова, Н. В. (2013). Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита–2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология, 51(6).