

Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II)

Насонов Е.Л.^{1,2}, Авдеева А.С.¹, Лиля А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;
³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

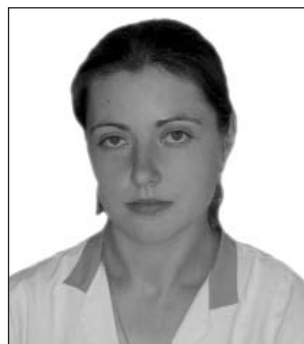
Контакты:
 Евгений Львович Насонов;
 nasonov@iramn.ru

Contact:
 Evgeny Nasonov;
 nasonov@iramn.ru

Поступила 10.01.20



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», академик РАН, профессор, докт. мед. наук



Авдеева А.С. – научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», канд. мед. наук



Лила А.М. – директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», профессор, докт. мед. наук

Разработка «таргетных» пероральных противовоспалительных лекарственных препаратов – ингибиторов Янус-киназы (Janus kinase, JAK), первым представителем которых является тофацитиниб (ТОФА), рассматривается как крупное достижение биологии и медицины начала XXI в. В части I обзора были рассмотрены материалы исследований, касающихся эффективности и безопасности ТОФА при ревматоидном артрите (РА). Расширение представлений о механизмах развития и хронизации воспаления, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах ТОФА на модели РА создало теоретические и клинические предпосылки для изучения эффективности ТОФА при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) и хронических воспалительных «неревматических» болезнях. В части II обзора обобщены новые данные, позволяющие сформулировать основные направления дальнейших клинических и фундаментальных исследований, цель которых – расширение показаний и персонализация терапии ингибиторами JAK у пациентов с ИВРЗ.

Ключевые слова: ингибиторы Янус-киназы; тофацитиниб; иммуновоспалительные ревматические заболевания.
Для ссылки: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):214–224.

EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB FOR IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES (PART II)

Nasonov E.L.^{1,2}, Avdeeva A.S.¹, Lila A.M.^{1,3}

The design of targeted oral anti-inflammatory drugs, such as Janus kinase (JAK) inhibitors, the first representative of which is tofacitinib (TOFA), is considered a major achievement in biology and medicine early in the 21st century. Part I of the review considers the materials of studies evaluating the efficacy and safety of TOFA in rheumatoid arthritis (RA). The expansion of ideas about the mechanisms of development and chronicity of inflammation and the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of TOFA using a RA model has created theoretical and clinical prerequisites for studying the efficacy of TOFA in other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) and chronic inflammatory non-rheumatic diseases. Part II of the review summarizes new data that allow one to formulate main areas of further clinical and fundamental studies, the objective of which is to expand indications for and to personalize therapy with JAK inhibitors in patients with IMIRDs.

Keywords: JAK inhibitors; tofacitinib; immune-mediated inflammatory rheumatic diseases.

For reference: Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part II). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):214–224 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224

Разработка «таргетных» пероральных противовоспалительных лекарственных препаратов – ингибиторов Янус-киназы (Janus

kinase, JAK) [1, 2], первым представителем которых является тофацитиниб (ТОФА), рассматривается как крупное достижение био-

логии и медицины начала XXI в. В первой части обзора рассмотрены материалы, касающиеся эффективности и безопасности ТОФА при ревматоидном артрите (РА), который является официально зарегистрированным показателем для его применения в ревматологии; ТОФА широко используется для лечения этого заболевания практически во всех странах мира, в том числе в России [3]. Углубление знаний о механизмах развития и хронизации воспаления, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах ТОФА на модели РА, безопасности длительной терапии создало теоретические и клинические предпосылки для изучения эффективности ТОФА при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) и хронических воспалительных «неревматических» болезнях [4–6]. Во второй части обзора обобщены новые данные, позволяющие сформировать основные направления дальнейших клинических и фундаментальных исследований, цель которых – расширение показаний и персонализация терапии ингибиторами JAK у пациентов с ИВРЗ.

Псориатический артрит

Псориатический артрит (ПсА) – ИВРЗ, которое, с одной стороны, рассматривается как наиболее частая коморбидная патология при псориазе в рамках «системной псориатической болезни» [7], а с другой – классифицируется как клиническая форма спондилоартритов (СпА) [8], находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии. ПсА – гетерогенное заболевание в отношении как патогенеза, характеризующегося комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, аутоим-

мунных и аутовоспалительных механизмов [9–12], так и спектра клинических проявлений, вариантов течения и исходов, и фактически он представляет собой клинко-иммунологический синдром. В настоящее время в лечении ПсА достигнут существенный прогресс, связанный с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [13–18], блокирующих патогенетически значимые цитокины (табл. 1), такие как ФНО α , ИЛ12/23, ИЛ17, а в последнее время – ТОФА [19, 20], который зарегистрирован для лечения этого заболевания и включен в клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Национального фонда псориаза (National Psoriasis Foundation, NPF) по лечению ПсА [21].

Эффективность ТОФА (5 мг 2 раза в день) при ПсА была исследована в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы III: 12-месячном РКИ OPAL Broaden [22] и 6-месячном РКИ OPAL Beyond [23] (табл. 2 и 3). В РКИ OPAL Broaden [22, 24] были включены пациенты (n=373), не получавшие ранее ГИБП, находившиеся на стабильной терапии БПВП. Как видно из таблиц, лечение ТОФА 10 мг 2 раза в день превосходило по эффективности ПЛ по ACR20/50/70, динамике HAQ (Health Assessment Questionnaire) и PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 75, а также LEI (Leeds Enthesitis Index) (p<0,001). При оценке динамики mTSS (van der Heijde-modified Total Sharp Score) через 12 мес у 91–98% пациентов, получавших ТОФА, а также МАТ к ФНО α –АДА, не отмечено рентгенологического прогрессирования деструкции суставов [25]. Не выявлено достоверных различий в эффективности терапии

Таблица 1 Основные механизмы развития ПсА (по [10, 11], в собственной модификации)

Цитокины	Область гиперпродукции или экспрессии	Клетки	Значение	Эффективность «таргетной» терапии
ФНО α	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость	Макрофаги, Т-клетки, ФПС, В-клетки	Активация циркулирующих и резидентных клеток в отношении синтеза цитокинов, молекул адгезии, хемокинов, MMP; активация остеокластов, костная резорбция	Ингибиторы ФНО α : высоко эффективны
ИЛ23	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость, энтезисы	Макрофаги, дендритные клетки	Способствуют дифференцировке Th17-клеток, стимулируют синтез ГМ-КСФ	МАТ к ИЛ23: высоко эффективны
ИЛ17A/F	То же	Т-клетки, врожденные иммунные клетки, тучные клетки	Активация ФПС, хондроцитов, остеокластов; стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов и MMP; рекрутирование нейтрофилов	МАТ к ИЛ17A: высоко эффективны
ИЛ22	« «	Т-клетки, врожденные иммунные клетки	Активация ФПС, индукция остеокластогенеза и костной резорбции	Нет данных
ИЛ9	Синовиальная ткань	Th9-клетки	Активация периферических мононуклеарных клеток, стимуляция пролиферации патогенных Т-клеток	« «
ИЛ6	Синовиальная ткань, сыворотка	Макрофаги, активированные ФПС, В-клетки	Усиление синтеза провоспалительных цитокинов	МАТ к ИЛ6: умеренно эффективны
ИЛ15	Синовиальная ткань	Макрофаги	Стимуляция и поддержка Т-клеток и активация NK-клеток	Нет данных
ИЛ12	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость	Макрофаги, дендритные клетки	Стимуляция Th1-клеток	МАТ к ИЛ12/23: высоко эффективны
ИЛ1	Синовиальная ткань	Макрофаги, нейтрофилы, В-клетки	Провоспалительные сигналы	Данные противоречивы
ГМ-КСФ	Синовиальная ткань	Т-клетки, макрофаги, ФПС	Рекрутирование и активация иммунных клеток	Нет данных
ИФН γ	Синовиальная ткань	Т-клетки	Стимуляция фагоцитоза макрофагов, активация Т-клеток	« «

Примечание. ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкин; ФПС – фибробластоподобные синовиоциты; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор; МАТ – моноклональные антитела; MMP – матриксные металлопротеиназы; NK-клетки – клетки – естественные киллеры, ИФН γ – интерферон γ .

Таблица 2 Общая характеристика исследований OPAL Broaden и OPAL Beyond

Характеристика	OPAL Broaden [22]	OPAL Beyond [23]
План	12-месячное многоцентровое РПКИ с параллельными группами (с двумя группами ПЛ и активным контролем)	6-месячное многоцентровое РПКИ с параллельными группами (ПЛ-контроль)
Популяция	Пациенты с активным ПсА, резистентные по крайней мере к одному стандартному БПВП, в связи с неэффективностью или плохой переносимостью не получавшие ранее ингибиторы ФНО	Пациенты с активным ПсА, резистентные по крайней мере к одному ингибитору ФНО в связи с неэффективностью или НР по мнению лечащего врача
Лечение	ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=107) ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=104) Все пациенты получают стабильную дозу БПВП в течение всего периода исследования	ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=131) ТОФА 10 мг 2 раза в день (n=132) Все пациенты получают стабильную дозу БПВП в течение всего периода исследования
Компараторы	АДА 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно (n=106) ПЛ (в течение 3 мес; n=105) Через 3 мес пациенты группы ПЛ переключаются на прием ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=52) или 10 мг 2 раза в день (n=53)	ПЛ (в течение 3 мес; n=105) Через 3 мес пациенты группы ПЛ переключаются на прием ТОФА 5 мг 2 раза в день (n=66) или 10 мг 2 раза в день (n=65)
Оценка результатов	<i>Первичная конечная точка</i> Эффект по ACR20 через 3 мес Δ HAQ-DI $\geq 0,35$ через 3 мес <i>Вторичные конечные точки</i> ACR20 через 2 нед, 6 мес и 12 мес Δ ACR-компонентов Δ прогрессирования и отсутствие mTSS (van der Heijde-modified Total Sharp Score) через 12 мес Эффект ACR50/70 через 3, 6 и 12 мес Эффект PASI75 через 3, 6 и 12 мес Эффект по PsACR через 3, 6 и 12 мес Δ LEI, Δ SPARCC, Δ DSS через 3, 6 и 12 мес Δ SF-36, FACIT-F (общий счет) через 3, 6 и 12 мес <i>Другие исходы</i> Эффект MDA через 3, 6 и 12 мес Δ DLQI, Δ ISI через 3, 6 и 12 мес Δ HAQ-DI через 6 и 12 мес Δ компонентов ACR через 6 и 12 мес	Эффект по ACR20 через 3 мес Δ HAQ-DI $\geq 0,35$ через 3 мес ACR20 через 2 нед, 6 мес и 12 мес Δ ACR-компонентов Эффект ACR50/70 через 3 и 6 мес Эффект PASI75 через 3 и 6 мес Эффект по PsACR через 3 и 6 мес Δ LEI, Δ SPARCC, Δ DSS через 3 и 6 мес Δ SF-36 через 3 и 6 мес Эффект MDA через 3 и 6 мес Δ DLQI, Δ ISI через 3 и 6 мес Δ HAQ-DI через 12 мес Δ компонентов ACR через 6 мес

Примечание. РПКИ – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование; НР – нежелательные реакции; ПЛ – плацебо; АДА – адалиумаб.

(ACR20/50/70; HAQ-DI; PASI75) у пациентов с «ранним» ПсА (длительность <2 лет) и «развернутым» ПсА (длительность >2 лет) [26]. Эффективность ТОФА при ПсА подтверждена РКИ OPAL Beyond [23], в которое были включены пациенты (n=345) с недостаточным эффектом ингибиторов ФНО α . Следует обратить внимание, что эффект по ACR70 и PASI75 был достоверно выше, чем в группе ПЛ, только при использовании высокой дозы ТОФА (10 мг).

В обоих исследованиях отмечена более выраженная положительная динамика показателей PRO (Patient-Reported Outcome) – SF-36 и FSACIT-F, а также DSS (Dactylitis Severity Score), но различия по сравнению с ПЛ были статистически не достоверны [27]. При этом в группе ПЛ динамика клинических показателей в промежутке между 6 и 12 мес, после переключения на прием ТОФА (5 мг 2 раза в день), была такая же, как и в основной группе, пациенты которой начали лечение с ТОФА.

Таблица 3 Эффективность ТОФА при ПсА, по данным РПКИ фазы III

Конечные точки	OPAL Broaden [22]				OPAL Beyond [23]		
	ПЛ (n=105)	ТОФА 5 мг (n=107)	ТОФА 10 мг (n=104)	АДА 40 мг (n=106)	ПЛ (n=131)	ТОФА 5 мг (n=131)	ТОФА 10 мг (n=132)
Первичные конечные точки							
ACR20	33%	50% (p=0,01)	61% (p<0,001)	52%	24%	50% (p<0,001)	47% (p<0,001)
HAQ	-0,18	-0,35 (p=0,006)	-0,40 (p<0,001)	-0,38	-0,14	-0,39	-0,35
Вторичные конечные точки							
PASI75	15%	43% (p<0,001)	44% (p<0,001)	39%	14%	21% (p>0,05)	43% (p<0,001)
ACR50	19%	28% (p<0,001)	40% (p<0,001)	33%	15%	30% (p<0,003)	28% (p<0,007)
ACR70	5%	17% (p=0,004)	14% (0,02)	19%	10%	17% (p>0,05)	14% (p>0,05)
LEI	-0,4	-0,8 (p>0,05)	-1,5 (p<0,001)	-1,1	-0,5	-1,3	-1,3
DSS	-2,0	-3,5	-5,5	-4,0	-1,9	-5,2	-5,4
SF-36	2,1	5,2	5,2	5,2	1,7	5,0	4,1
FACIT-F	3,3	7,0	6,0	6,0	3,0	7,0	5,8

Примечание. Объяснение в тексте.

Представляют интерес данные анализа специфических для ПсА «конечных» точек: PASDAS (PsA Disease Activity Score), DAPSA (Disease Activity Index for Reactive arthritis/PsA), CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index – только в исследовании OPAL Beyond) [28], положительная динамика которых на фоне ТОФА достоверно превосходила ПЛ ($p < 0,01$). Кроме того, анализ результатов исследований OPAL Broaden и OPAL Beyond свидетельствует о достоверной ($p \leq 0,05$) положительной динамике боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 6 и 12 мес, а также других компонентов PRO, включая PGJS (Patient Global Joint and Skin Assessment), усталости (FACIT-F), основных компонентов SF-36 и EuroQuol 5-dimension 3-level Score и качества жизни (Ankylosing Spondylitis Quality of Life; $p \leq 0,05$ во всех случаях), начиная с 3-го месяца, сохраняющаяся до окончания соответствующих исследований. По данным суммарного анализа материалов OPAL Broaden и OPAL Beyond [29], через 3 мес эффективность ТОФА 5 мг 2 раза в день была достоверно выше, чем ПЛ ($p \leq 0,05$, во всех случаях), по ACR20 (50,0% против 28,0%), по ACR50 (29,0% против 12,3%) и по ACR70 (16,8% против 7,6%). Отмечено достоверное улучшение индекса HAQ-DI по сравнению с исходным (-0,38 против -0,16; $p < 0,001$), индекса PASI75 (32% против 14,3%), энтезитов (-1,2 против -0,5) и дактилита (-4,6 против -2,5). В группе, получавшей ТОФА, у значительно большего числа пациентов отмечены положительная динамика HAQ-DAI (51,4% против 29,1%), исчезновение энтезитов (36,7% против 21,5%) и дактилита (43,3% против 30,6%).

OPAL Balance – открытое долгосрочное расширенное исследование, в которое вошли пациенты, наблюдавшиеся в РКИ OPAL Broaden и OPAL Balance, которое планируется проводить в течение 3 лет [30, 31]. В исследование включено 686 пациентов, которые в зависимости от эффекта терапии получают ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день. Предварительные результаты (табл. 4) свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТОФА в течение 24–36 мес лечения в отношении как активности поражения суставов, так и кожи, а также снижения интенсивности болей в суставах. В рамках этого исследования также было показано, что у пациентов, завершивших 24-месячный курс комбинированной терапии ТОФА и метотрексатом ($n=180$), отмена метотрексата (группа монотерапии ТОФА; $n=90$) не приводит к снижению эффективности терапии по сравнению с комбинированной терапией ТОФА и метотрексатом ($n=89$) в течение последующих 12 мес лечения [31].

Лечение ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день в комбинации с БПВП при ПсА характеризовалось приемлемыми профилями безопасности и переносимости, существенно не различавшимися у пациентов, которые получали лечение с начала исследования или «переключались» на прием ТОФА (группа ПЛ) через 3 мес после начала исследования.

Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит (АС) – основной представитель группы СпА, кардинальной чертой кото-

рого является поражение осевого скелета, связанного с развитием воспаления мест прикрепления связок к позвоночнику (энтезисов), крестцово-подвздошных и периферических суставов [32]. Теоретическим обоснованием эффективности ТОФА при АС является модуляция оси ИЛ23/ИЛ17 за счет блокирования JAK2-TYK2/STAT3-STAT4, JAK1-TYK2-STAT5, участвующих в сигнализации ИЛ12, ИЛ23, ИЛ21, ИЛ22 и, вероятно, других патогенетически значимых для этого заболевания воспалительных медиаторов (ИЛ15, ИФН γ и др.) [16, 17, 33, 34], сигнализация которых опосредуется JAK [35]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ТОФА при АС [36, 37], особенно у пациентов с активным воспалением позвоночника (по данным магнитно-резонансной томографии) и высоким базальным уровнем С-реактивного белка (СРБ). Это соответствует материалам РКИ фазы II/III об эффективности при АС селективного ингибитора JAK1 – упадацитиниба [38].

Ювенильный идиопатический артрит

Изучение места ингибиторов JAK в педиатрической ревматологии только начинается [39]. Предварительные результаты фармакокинетических исследований и безопасности (РКИ фазы I) [40] и экспериментальных исследований [41], а также предварительные результаты РКИ фазы III свидетельствуют о хороших перспективах применения ТОФА при различных субтипах ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). В РКИ фазы III [42] было включено 225 пациентов (возраст от 2 до 18 лет), среди которых 184 страдали полиартикулярным ЮИА, 20 ПсА и 21 – артритом, связанным с энтезитом. План исследования был характерен для испытаний лекарственных препаратов в педиатрии: все пациенты в течение 18 нед (фаза I) получали ТОФА (доза зависела от массы тела ребенка), а затем пациенты, достигшие эффекта (ACR30), были рандомизированы 1:1 на две группы (фаза II), среди которых половина получали ТОФА, а другая половина – ПЛ. Эффект оценивался по частоте обострений (первичная конечная точка) и эффекту по ACR30/50/70, HAQ и JADAS27-CRB (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) (педиатрические версии). Через 18 нед 173 (76,9%) из 225 пациентов (142 с полиартикулярным ЮИА, 15 с ПсА и 16 с артритом, связанным с энтезитом) были включены в фазу II. У пациентов с полиартикулярным ЮИА частота обострений (29,2%) была достоверно ниже, чем в группе ПЛ (52,9%; $p=0,0041$). Эффективность терапии по кри-

Таблица 4 Эффективность ТОФА при ПсА, по данным ORAL Balance (промежуточный анализ 24 мес терапии)

Показатели	ТОФА (все пациенты; $n=686$)			
	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
ACR20, n/N (%)	448/634 (70,7)	422/579 (74,0)	264/341 (77,4)	55/82 (67,1)
ACR50, n/N (%)	298/633 (47,1)	284/570 (49,8)	183/342 (53,5)	41/82 (50,0)
ACR70, n/N (%)	194/636 (30,5)	184/570 (32,1)	124/341 (36,1)	22/82 (26,8)
Δ HAQ-DI, среднее (n)	-0,5 (636)	-0,5 (571)	-0,5 (342)	-0,6 (81)
PSARS, n/N (%)	464/632 (73,4)	431/566 (76,2)	271/339 (79,9)	61/82 (74,4)
Эффект PASI75, n/N (%)	263/433 (60,7)	250/396 (63,1)	158/242 (61,2)	40/58 (69,0)
Δ LEI, среднее (n)	-1,7 (418)	-1,7 (371)	-1,8 (220)	-1,8 (56)
Δ DSS, среднее (n)	-7,2 (336)	-7,7 (300)	-7,1 (186)	-7,3 (48)
Δ Боль, среднее (n)	-26 (634)	-26,8 (570)	-29,4 (342)	-32,6 (81)

териям ACR30/50/70 в группе ТОФА (70; 65,7 и 54,3%) был достоверно выше, чем ПЛ (47,1; 47,1 и 37,1%; $p=0,006$, $p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно). Активность заболевания (индекс JADAS27-СРБ) стабилизировалась у пациентов, получавших ТОФА, и возрастала в группе ПЛ. Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР; 77,3% против 74,1%) и тяжелых НЛР (1,1% против 2,4%) в сравниваемых группах не различалась. Таким образом, ТОФА можно рассматривать как перспективный препарат для лечения ЮИА.

Другие иммуновоспалительные ревматические заболевания

Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шёгрена (СШ), системной склеродермии (ССД) и идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ), особое внимание привлекают нарушения регуляции синтеза ИФН типа I [43, 44], а также ИФН типа II (γ), которые, с одной стороны, подавляют репликацию вирусов и координируют врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответ, а с другой — могут принимать участие в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления. В организме человека ИФН типа I является паракринным и аутокринным «регулятором» многообразных биологических процессов — модуляции врожденного и приобретенного иммунитета, подавлении клеточной пролиферации и репликации вирусом. В контексте молекулярной характеристики гиперпродукции ИФН типа I при заболеваниях человека этот параметр получил название «генный автограф ИФН типа I» (Type I IFN gene signature, IFNGS). ИФН типа I связываются с общим гетеродимерным рецепторным комплексом (Interferon-alpha/beta receptor, IFNAR), состоящим из одной цепи ИФН α -рецептора (IFNAR1) и одной цепи ИФН β -рецептора (IFNAR2), который относится к рецепторам цитокинов типа II, ассоциированных с сигнальным путем JAK (JAK1 и TYK2) / STAT. Это является обоснованием для применения ингибиторов JAK в лечении этих заболеваний, которые в настоящее время условно определяются как приобретенные интерферопатии типа I [44].

Системная красная волчанка

СКВ — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [45]. СКВ рассматривают как мультифакториальное полигенное заболевание, при котором генетические факторы в большей степени связаны с определенными клинико-иммунологическими вариантами, чем

с заболеванием в целом. Патогенетические механизмы развития СКВ определяются сложным нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, приводящим к нарушению толерантности к собственным аутоантигенам, которое связано с ослаблением синтеза ИЛ2 и поляризацией иммунного ответа по Th17-типу в сочетании с дефектом Т-регуляторных лимфоцитов и избыточной активацией аутореактивных В-клеток, развивающейся на фоне В-клеточной лимфопении [46, 47]. Отмечена связь между развитием СКВ и полиморфизмом генов, участвующих в сигнализации JAK-STAT (JAK2, TYK2 и STAT4) [48], и гиперпродукцией широкого спектра JAK-STAT-зависимых цитокинов, в первую очередь ИФН типа I (ИФН α/β), ИФН γ , а также ИЛ2, ИЛ6, ИЛ21, ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др. [49, 50]. Все это вместе взятое привлекло внимание к возможности использования ингибиторов JAK в лечении СКВ [50, 51]. Данные экспериментальных исследований, касающиеся применения ТОФА у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным синдромом (NZB/NZWf1, MRL, MRL/lpr), суммированы в табл. 5 [52–54]. Как видно из таблицы, ТОФА обладает способностью подавлять развитие клинических проявлений нефрита, кожи, нарушения функции сосудов (эндотелий-зависимую вазодилатацию) и иммунологическую активность болезни (антитела к ДНК), что ассоциируется с подавлением синтеза ФНО α , ИФН α , ИЛ17, ИЛ6, ИЛ2 и генов, участвующих в сигнализации ИФН (*Ifit3*, *Isg15*), и *Mx1*, *STAT1*, *Isg15*, *Ifit1*. Недавно была продемонстрирована эффективность ТОФА при семейной ознобленной (chilblain) волчанке [55, 56], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of interferon genes), а также синдроме SAVI [57]. У пациента, страдающего РА, осложненным СКВ, применение ТОФА привело к снижению титров анти-ДНК [58]. Н. You и соавт. [59] суммировали данные, касающиеся применения ТОФА (5 мг 2 раза в день) у 10 пациентов с СКВ. Установлена быстрая положительная динамика артрита (4 пациента) и кожной сыпи (6 пациентов) в отсутствие нормализации титров анти-ДНК и С3-компонента комплемента. Недавно были представлены предварительные результаты РКИ (фаза Ib/IIa), в которое было включено 30 пациентов с СКВ, получавших ТОФА (5 мг 2 раза в день) или ПЛ [60]. Стратификация пациентов основывалась на присутствии (или отсутствии) аллеля STAT4, ассоциирующегося с риском развития СКВ. В этом исследовании продемонстрированы удовлетворительная переносимость ТОФА, подавление активности ИФН-зависимых генов («ИФН-автограф»), снижение уровня гранулоцитов низкой плотности и образования нейтрофильных внутриклеточных ловушек (Neutrophil extracellular traps, NET), а также фосфорилирования STAT в «иммунных» клетках. Кроме того, отмечено увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), снижение жесткости сосудистой стенки и некоторых других биомаркеров, отражающих потенциально положительные кардиоваскулярные эффекты ТОФА при СКВ. В связи с этим представляют интерес данные РКИ (фаза II; $n=314$; 24 нед), касающиеся положительного влияния барицитиниба (ингибитор JAK1/JAK2) на поражение кожи и суставов, а также

Таблица 5 Влияние ТОФА на течение заболевания у мышей с волчаночноподобным синдромом

Авторы, источник	Модель	Основные эффекты
Е. Ripoll и соавт. [52]	NZB/NZWf1	↓Нефрит, ↑выживаемость, ↓антитела к ДНК
К. Ikeda и соавт. [53]	NZB/NZWf1; MRL	↓Нефрит, ↓антитела к ДНК
У. Furumoto и соавт. [54]	MLR/lpr	↓Нефрит, ↓поражение кожи, ↓антитела к ДНК, ↓АНФ, ↓дисфункция эндотелия сосудов

индексы активности СКВ — SRI-4, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B и общую оценку состояния пациента врачом (Physician's Global Assessment) [61]. Установлена эффективность барицитиниба у пациентов с тремя формами моногенных интерферонопатий типа I — синдром CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature), синдром SAVI [Stimulator of IFN genes-associated (STING associated) vasculopathy] и синдром Aicardi Goutieres [62, 63].

Идиопатические воспалительные миопатии

ИБМ представляют собой группу редких гетерогенных по клинико-иммунологическим и морфологическим характеристикам аутоиммунных ревматических заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением поперечно-полосатой мускулатуры с развитием прогрессирующей мышечной слабости и включающих следующие основные подтипы: полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный ДМ, аутоиммунная некротизирующая миопатия, спорадический миозит с включениями и некоторые другие более редкие субтипы [64]. Важное значение в развитии ИБМ играет активация врожденного иммунитета, а именно — плазмацитоидные и миелоидные дендритные клетки, синтезирующие ИФН типа I. В биоптатах скелетной мускулатуры пациентов с ДМ выявлены гиперэкспрессия многих ИФН-стимулированных генов [65, 66], увеличение концентрации ИФН α [67, 68] и ИФН β [69] в сыворотках пациентов, а обнаружение «интерферонового автографа» в клетках периферической крови коррелирует с активностью заболевания [70]. Эффективность ТОФА в отношении кожных, мышечных, легочных (интерстициальное заболевание легких) и кальциноза [71–79], в том числе при «амиопатическом» и ювенильном ДМ, а также других ингибиторов JAK [80, 81], продемонстрировано в серии клинических наблюдений, включающих более 40 пациентов. По данным исследования STIR (Study of tofacitinib in refractory Dermatomyositis), в которое было включено 9 пациентов, лечение ТОФА (11 мг) ассоциировалось с достоверным улучшением (DOI — definition of Improvement) по критериям IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies; $p=0,0005$), коррелирующим со снижением концентрации хемокинов (CXCL-9/10) [82]. Динамики титров миозит-специфических антител не отмечено. У 4 из 9 пациентов (44,4%), получавших ГК (20 мг/сут), в трех случаях удалось отменить ГК-терапию. Особый интерес представляют данные, касающиеся эффективности ТОФА при так называемом амиопатическом ДМ [72, 74, 77], ассоциирующемся с синтезом антител к MDA5 (anti-melanoma differentiation-associated protein 5) и развитием быстропрогрессирующего интерстициального заболевания легких [83].

Синдром Шёгрена

СШ — ИБРЗ неизвестной этиологии, характерными проявлениями которого служат хронический аутоиммунный и лимфопрлиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита, разнообразные системные проявления, в первую очередь васкулит, иммунные нарушения (аутоантитела Ro/La, ревматоидные факторы и др.) и высокий риск развития лимфом [84]. Ведущую роль в патогенезе СШ играют актива-

ции врожденного (плазмацитоидные дендритные клетки) и В-клеточного иммунитета. Более чем у 50% пациентов с СШ в слюнных железах и клетках периферической крови выявляется экспрессия генов, связанных с ИФН типа I и II. Установлена связь между развитием СШ и носительством генов интерфероновых сигнальных путей [85, 86]. Гиперпродукция BAFF (B-cell activating factor), которая индуцируется ИФН типа I и II, отражает связь между активацией врожденного иммунитета и аутоиммунитетом при СШ. В недавних исследованиях был выделен субтип СШ, характеризующийся выраженной гиперпродукцией ИФН и ИФН-зависимых белков (IL10/CXCL10, CXCL9), а также BAFF [87]. Важную роль в развитии СШ играют эпителиальным клеткам слюнных желез, которые обладают способностью синтезировать «провоспалительные» цитокины и BAFF. Установлено, что ингибитор JAK-1 (филготииниб) подавляет экспрессию генов ИФН и BAFF в эпителиальных клетках слюнных желез у мышей NOD/ShiLtJ (экспериментальная модель СШ), что ассоциируется с усилением образования слюны и подавлением инфильтрации слюнных желез лимфоидными клетками [88]. Данные РПКИ формы ТОФА в отношении офтальмологических проявлений СШ, ассоциирующейся с подавлением экспрессии HLA-DR в клетках конъюнктивы, инфильтрации CD11+ клетками и содержания ФНО, ИЛ23 и ИЛ17 в роговице [89].

Системная склеродермия

ССД — системное ИБРЗ, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [90, 91], связанным с нарушением синтеза ИФН типа I [92, 93]. В сыворотке и коже пациентов с ССД обнаруживается избыточное содержание ИФН [93]. Лечение ИФН α может приводить к развитию ССД [94] или к ухудшению функции легких и кожи при ССД [95]. Избыточное фиброобразование при ССД связывают с трансформирующим фактором роста β . STAT3 — важный клеточный регулятор дифференцировки фибробластов в миофибробласты, приводящей к увеличению синтеза проколлагена типа I [96]. При этом в коже у пациентов с ССД обнаруживается гиперэкспрессия IRF 7 (interferon regulatory factor 7), который обладает способностью потенцировать фиброз кожи, опосредуемый трансформируемым фактором роста β [97]. Другой точкой приложения ингибиторов JAK может быть ИЛ6, который рассматривается как важный медиатор фиброза при этом заболевании [98]. Данные отдельных клинических наблюдений свидетельствуют об эффективности ТОФА в отношении суставных и кожных проявлений ССД [99, 100].

Системные васкулиты

Гигантоклеточный артериит — системный васкулит с преимущественным поражением сосудов крупного калибра, в патогенезе которого большое значение играют JAK-зависимые цитокины — ИЛ6, ИЛ12, ИФН γ , ИЛ23, участвующие в поляризации иммунного ответа по Th1- и Th17-типам [101]. Введение ТОФА предотвращает аккумуляцию Th1-клеток и снижает образование ИФН γ , ИЛ17 и ИЛ21 в сосудистой стенке [102].

Таблица 6 Статус клинических исследований ТОФА в ревматологии

Заболевание	РПКИ	Статус или предварительные результаты
РА	См. ссылку [3]	Регистрация
ПсА	См. данную статью (табл. 2 и 3) Фаза III (NCT03736161)	Регистрация нд
АС	Фаза II Фаза III (NCT03502616)	Эффективен нд
СКВ	Фаза I (NCT02535689)	нд (завершено)
ДКВ	Фаза I (NCT03159936)	Набор
СШ	Фаза I–II (NCT00784719)	Снижение уровней воспалительных маркеров (завершено)
ДМ	Фаза II (NCT01135511) Фаза II (NCT03274076) Открытое (ChiCTR-1800016629)	Отсутствие эффекта (завершено) Умеренное улучшение (завершено) 100% выживаемость через 6 мес
ССД	Фазы I–II (NCT03002649)	нд
ЮИА	Фаза I (NCT01513902) Фаза III (NCT02592434) Фаза III (NCT030000439) Фаза III (NCT01500551)	Хорошая переносимость (завершено) Завершено; эффективен Набор Набор

Примечание. ДКВ – дискоидная красная волчанка; нд – нет данных.

Другой формой системного васкулита является болезнь Бехчета, характеризующаяся развитием язв в ротовой полости, на гениталиях, увеитом, поражением кожи и другими системными проявлениями, которые также патогенетически связаны с гиперпродукцией JAK-зависимых цитокинов, таких как ИЛ2, ИЛ12, ИФН γ [103]. По данным генетических исследований, риск болезни Бехчета ассоциируется с носительством полиморфизмов генов *IL23R*, *IL12R*, *JAK1*, *STAT3*, *STAT4* [104]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибиции ИЛ6 [105, 106] и ИЛ12/23 (устекинумаб) [107], сигнализация которых опосредована JAK-STAT с использованием соответствующих МАТ. Это создает предпосылки для проведения клинических испытаний ТОФА (и других ингибиторов JAK) при болезни Бехчета.

Имеются данные об эффективности ТОФА (10 мг 2 раза в день) у пациента с рефрактерным узелковым полиартериитом, резистентным к циклофосфамиду, широкому спектру ГИБП (ингибиторы ФНО α , ИЛ6, ритуксимаб) и плазмаферезу [108].

В аспекте расширения показаний для применения ТОФА в лечении иммуновоспалительных заболеваний человека большой интерес представляют данные, касающиеся эффективности этого препарата при широком круге

дерматологических заболеваний [2, 109–111], включая псориаз, атопический дерматит (атопическая экзема), гнездную алопецию (alopecia areata), витилиго, ладонно-подошвенный пузыр, идиопатическую многоформную эритему, генерализованную морфею с эозинофильным фасциитом, кожный саркоидоз и др., а также при воспалительных заболеваниях кишечника, в первую очередь язвенном колите [112, 113].

Таким образом, ТОФА – новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, эффективных при РА и других ИВРЗ человека, – обладает уникальным механизмом действия, который связан с обратимым подавлением сигнализации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, обеспечивает быстрый и стабильный эффект при

различных фенотипах и эндотипах ИВРЗ за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний. В настоящее время завершены и проводятся ряд РКИ (табл. 6), результаты которых позволяют определить истинное место ТОФА в ревматологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schwartz DM, Kanno Y, Villarin A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843–62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-1 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):62–79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):62–79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 (In Russ.)].
- Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep 11;102390. doi: 10.1016/j.autrev.2019.10
- Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15–32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w

6. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Seve P, Jamilloux Y. Inhibition of JAK/STAT signaling in rheumatologic disorders: The expanding spectrum. *Joint Bone Spine*. 2019 Sep 12. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.09.005
7. Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006;33(2):210-2.
8. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-70. doi: 10.1056/NEJMra1505557
9. Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):565-75. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007
10. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 2;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
11. Bravo A, Kavanaugh A. Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):645-56. doi: 10.1038/s41584-019-0285-8
12. Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Псориа́тический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):685-91. doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691 [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):685-91. doi: 10.14412/1995-4484-2018-685-691 (In Russ.)].
13. Silvagni E, Bortoluzzi A, Ciancio G, Govoni M. Biological and synthetic target DMARDs in psoriatic arthritis. *Pharmacol Res*. 2019;149:104473. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104473
14. Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Masala IF. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to pharmacologic management. *Pharmacol Res*. 2019;148:104394. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104394
15. Chan J, Gladman D. Oral treatment options for AS and PsA: DMARDs and small-molecule inhibitors. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):415-26. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.0
16. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86 [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. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86 (In Russ.)].
17. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Ли́ла АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-6. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406 [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-6. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406 (In Russ.)].
18. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Современная фармакотерапия псориа́тического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):75-82. doi: 10.14412/1995-4484-2019-75-82 [Korsakova YuL, Korotaeva TV. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):75-82. doi: 10.14412/1995-4484-2019-75-82 (In Russ.)].
19. Paik J, Deeks ED. Tofacitinib: A review in psoriatic arthritis. *Drugs*. 2019;79(6):655-63. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3
20. Ly K, Beck KM, Smith MP, et al. Tofacitinib in the management of active psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2019;9:97-107. doi: 10.2147/PTT.S161453
21. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789
22. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
23. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
24. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden — a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000
25. Van der Heijde D, Gladman DD, FitzGerald O, et al. Radiographic progression according to baseline C-reactive protein levels and other risk factors in psoriatic arthritis patients treated with tofacitinib or adalimumab. *J Rheumatol*. 2019. doi:10.3899/jrheum.180971
26. Nash P, Greenwald M, Lin L, et al. The impact of time since first diagnosis on the efficacy and safety of tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/the-impact-of-time-since-first-diagnosis-on-the-efficacy-and-safety-of-tofacitinib-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis/>
27. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open*. 2019;5(1):e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808
28. Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0
29. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131
30. Nash PCL, Kivitz AJ, Mease PJ, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the second interim analysis of OPAL balance, an open-label, long-term extension study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2017. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-up-to-36-months-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-data-from-the-second-interim-analysis-of-opal-balance-an-openBAC/>
31. Nash P, Coates L, Mease P, et al. Tofacitinib as Monotherapy Following Methotrexate Withdrawal in Patients with Psoriatic Arthritis Previously Treated with Open-label Tofacitinib + Methotrexate: A Randomized, Placebo-controlled Sub-study of OPAL Balance [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-as-monotherapy-following-methotrexate-withdrawal-in-patients-with-psoriatic-arthritis-previously-treated-with-open-label-tofacitinib-methotrexate-a-randomized-placebo-controlled-sub-st/>
32. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *New Engl J Med*. 2016;374:2563-74. doi: 10.1056/NEJMra1406182
33. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Sep 24. doi: 10.1038/s41584-019-0294-7
34. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1167-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356

35. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):197-205. doi: 10.1093/rheumatology/key070
36. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
37. Maksymowych WP, Heijde DV, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1390-9. doi: 10.1093/rheumatology/key104
38. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-17. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
39. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK inhibitors in rheumatology: implications for paediatric syndromes? *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):83. doi: 10.1007/s11926-018-0792-7
40. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Dec 28;15(1):86. doi: 10.1186/s12969-017-0212-y
41. Collinge M, Ball DJ, Bowman CJ, et al. Immunologic effects of chronic administration of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in cynomolgus monkeys and rats – Comparison of juvenile and adult responses. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;94:306-22. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.02.006
42. Brunner H, Synoverska O, Ting T, et al. Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71(suppl 10). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-for-the-treatment-of-polyarticular-course-jvenile-idiopathic-arthritis-results-of-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-withdrawal-study/> (accessed February 17, 2020).
43. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 (In Russ.)].
44. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
45. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
46. Catalina MD, Owen KA, Labonte AC, et al. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Harnessing big data to understand the molecular basis of lupus. *J Autoimmun*. 2019 Dec 2:102359. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102359
47. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
48. Song K, Liu L, Zhang X, Chen X. An update on genetic susceptibility in lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2019;210:108272. doi: 10.1016/j.clim.2019.108272
49. Larosa M, Zen M, Gatto M, et al. IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(1):42-51. doi: 10.1177/1535370218824547
50. Alunno A, Padjen I, Fanouriakis A, Boumpas DT. Pathogenic and therapeutic relevance of JAK/STAT signaling in systemic lupus erythematosus: Integration of distinct inflammatory pathways and the prospect of their inhibition with an oral agent. *Cells*. 2019;8(8). doi: 10.3390/cells8080898
51. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1
52. Ripoll E, de Ramon L, Draibe Bordignon J, et al. JAK3-STAT pathway blocking benefits in experimental lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:134. doi: 10.1186/s13075-016-1034-x
53. Ikeda K, Hayakawa K, Fujishiro M, et al. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: The involvement of IFN signature gene downregulation. *BMC Immunol*. 2017;18:41. doi: 10.1186/s12865-017-0225-9
54. Furumoto Y, Smith CK, Blanco L, et al. Tofacitinib ameliorates murine lupus and its associated vascular dysfunction. *Arthritis Rheum*. 2017;69:148-60. doi: 10.1002/art.39818
55. Roderer MP, Fremont M-L, Rice GI, et al. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):e75-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210504
56. Seo J, Kang J-A, Suh DI, et al. Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):139-9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.030
57. Volpi S, Insalaco A, Caorsi R, et al. Efficacy and adverse events during Janus kinase inhibitor treatment of SAVI syndrome. *J Clin Immunol*. 2019;39(5):476-85. doi: 10.1007/s10875-019-00645-0
58. Yamamoto M, Yokoyama Y, Shimizu Y, et al. Tofacitinib can decrease anti-DNA antibody titers in inactive systemic lupus erythematosus complicated by rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):633-4. doi: 10.3109/14397595.2015.1069473
59. You H, Zhang G, Wang Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: the experience from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr 20. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215455
60. Hasni S, Gupta S, Davis M, et al. A phase 1b/2a trial of Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-1b-2a-trial-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-in-systemic-lupus-erythematosus/>
61. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
62. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
63. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. Efficacy of Baricitinib in the treatment of chilblains associated with Aicardi-Goutieres syndrome, a type I interferonopathy. *Arthritis Rheum*. 2019;71(5):829-31. doi: 10.1002/art.40805
64. Zong M, Lundberg IE. Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(5):297-306. doi: 10.1038/nrrheum.2011.39
65. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2005;57:664-78. doi: 10.1002/ana.20464
66. Suarez-Calvet X, Gallardo E, Nogales-Gadea G, et al. Altered RIG-I/DDX58-mediated innate immunity in dermatomyositis. *J Pathol*. 2014;233:258-68. doi: 10.1002/path.4346

67. Niewold TB, Kariuki SN, Morgan GA, et al. Elevated serum interferon-alpha activity in juvenile dermatomyositis: associations with disease activity at diagnosis and after thirty-six months of therapy. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1815-24. doi: 10.1002/art.24555
68. Gutsches AK, Brady S, Krause K, et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol.* 2017;81:227-39. doi: 10.1002/ana.24847
69. Liao AP, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Interferon beta is associated with type 1 interferon-inducible gene expression in dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:831-6. doi: 10.1136/ard.2010.139949
70. Greenberg SA, Higgs BW, Morehouse C, et al. Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine-inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis. *Genes Immun.* 2012;13:207-13. doi: 10.1038/gene.2011.61
71. Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, et al. Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain.* 2019;142(11):e59. doi: 10.1093/brain/awz293
72. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;381(3):291-3. doi: 10.1056/NEJMc1900045
73. Wendel S, Venhoff N, Frye BC, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-kinase inhibitor tofacitinib — A report of two cases. *J Autoimmun.* 2019;100:131-6. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.003
74. Kato M, Ikeda K, Kageyama T, et al. Successful treatment for refractory interstitial lung disease and pneumomediastinum with multidisciplinary therapy including tofacitinib in a patient with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *J Clin Rheumatol.* 2019 Jan 4. doi: 10.1097/RHU.0000000000000984
75. Paik JJ, Christopher-Stine L. A case of refractory dermatomyositis responsive to tofacitinib. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(4):e19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.009
76. Kurtzman DJ, Wright NA, Lin J, et al. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: an alternative treatment. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):944-5. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0866
77. Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:2114-9. doi: 10.1093/rheumatology/key188
78. Ladislau L, Suarez-Calvet X, Toquet S, et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis. *Brain.* 2018;141:1609-21. doi: 10.1093/brain/awy105
79. Moghadam-Kia S, Charlton D, Aggarwal R, Oddis CV. Management of refractory cutaneous dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1011-5. doi: 10.1093/rheumatology/key366
80. Papadopoulou C, Hong Y, Omoyinmi E, et al. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain.* 2019;142:e8. doi: 10.1093/brain/awz005
81. Aeschlimann FA, Fremont ML, Duffy D, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain.* 2018;141(11):e80. doi: 10.1093/brain/awy255
82. Paik JJ, Albayda J, Tiniakou E, et al. Study of Tofacitinib in Refractory Dermatomyositis (STIR): An open label pilot study in refractory dermatomyositis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2018;70 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/study-of-tofacitinib-in-refractory-dermatomyositis-stir-an-open-label-pilot-study-in-refractory-dermatomyositis/>
83. Sontheimer RD. MDA5 autoantibody — another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Trans Med.* 2017;5(7). doi: 10.21037/atm.2017.03.94
84. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(10):931-9. doi: 10.1056/NEJMc1702514
85. Imgenberg-Kreuz J, Rasmussen A, Sivils K, Nordmark G. Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 15. pii: key330. doi: 10.1093/rheumatology/key330
86. Bodewes ILA, Versnel MA. Interferon activation in primary Sjögren's syndrome: recent insights and future perspective as novel treatment target. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(10):817-29. doi: 10.1080/17446666.2018.1519396
87. James JA, Guthridge JM, Chen H, et al. Unique Sjögren's syndrome patient subsets defined by molecular features. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Sep 8. pii: kez335. doi: 10.1093/rheumatology/kez335
88. Lee J, Lee J, Kwok SK, et al. JAK-1 Inhibition suppresses interferon-induced BAFF production in human salivary gland: potential therapeutic strategy for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2018;70(12):2057-66. doi: 10.1002/art.40589
89. Stevenson W, Sadrai Z, Hua J, et al. Effects of topical Janus kinase inhibition on ocular surface inflammation and immunity. *Cornea.* 2014;33(2):177-83. doi: 10.1097/ICO.0000000000000019
90. Denton CO, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390:1658-99. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
91. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis — current concept and emerging treatments. *Immunol Res.* 2017;65:790-7. doi: 10.1007/s12026-017-8926-y
92. Barrat FJ, Lu TT. Role of type I interferons and innate immunity in systemic sclerosis: unbalanced activities on distinct cell types? *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):569-75. doi: 10.1097/BOR.0000000000000659
93. Skaug B, Assassi S. Type I interferon dysregulation in systemic sclerosis. *Cytokine.* 2019 Jan 23:154635. doi: 10.1016/j.cyto.2018.12.018
94. Solans R, Bosch JA, Esteban I, et al. Systemic sclerosis developing in association with the use of interferon alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:625-8.
95. Black CM, Silman AJ, Herrick AL, et al. Interferon-α does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42:299-305. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<299::AID-ANR12>3.0.CO;2-R
96. Chakraborty D, Sumova B, Mallano T, et al. Activation of STAT3 integrates common profibrotic pathways to promote fibroblast activation and tissue fibrosis. *Nat Commun.* 2017 Oct 24;8(1):1130. doi: 10.1038/s41467-017-01236-6
97. Wu M, Skaug B, Bi X, et al. Interferon regulatory factor 7 (IRF7) represents a link between inflammation and fibrosis in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1583-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215208
98. Ананьева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):632-40. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640 [Ananyeva LP Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):632-40 doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640 (In Russ.).]
99. Deverapalli SC, Rosmarin D. The use of JAK inhibitors in the treatment of progressive systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(8):e328. doi: 10.1111/jdv.14876
100. Komai T, Shoda H, Hanata N, Fujio K. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(6):505-6. doi: 10.1080/03009742.2017.1387673
101. Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):833-44. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.014
102. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling suppresses pathogenic immune responses in medium and large vessel vasculitis. *Circulation.* 2018;137(18):1934-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030423

103. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol*. 2019;10:665. doi: 10.3389/fimmu.2019.00665
104. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107-19. doi: 10.1038/nrrheum.2017.208
105. Ding Y, Li C, Liu J, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and/or refractory vasculo-Behcet's disease: A single-centre experience in China. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2057-9. doi: 10.1093/rheumatology/key230
106. Atienza-Mateo B, Calvo-Rio V, Beltran E, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behcet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):856-64. doi: 10.1093/rheumatology/kex480
107. Mirouse A, Barete S, Monfort JB, et al. Ustekinumab for Behcet's disease. *J Autoimmun*. 2017;82:41-6. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.002
108. Rimar D, Alpert A, Starosvetsky E, et al. Tofacitinib for polyarteritis nodosa: a tailored therapy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2214-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209330
109. Wang A, Singh K, Ibrahim W, et al. The Promise of JAK Inhibitors for Treatment of Sarcoidosis and Other Inflammatory Disorders with Macrophage Activation: A Review of the Literature. *Yale J Biol Med*. 2020 Mar 27;93(1):187-95.
110. Karadeniz H, Güler AA, Atas N, et al. Tofacitinib for the treatment for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int*. 2020;40(1):169-73. doi: 10.1007/s00296-019-04490-7
111. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, et al. Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(4):655-83. doi: 10.1007/s13555-019-00329-y
112. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 19. doi: 10.1038/s41575-020-0273-0
113. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофациитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):24-31. doi: 10.26442/004036600.201901.000155

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

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