

Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии

Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.В. Коротаева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 27.01.2022
Принята 04.03.2022

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, центральные медицинские проблемы этой патологии — восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня — далеки от разрешения. Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармако-терапии ИВРЗ, один из которых связан с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы — Янус-киназа (JAK, Janus kinase). Рассмотрены современные достижения, тенденции и рекомендации, касающиеся применения ингибиторов JAK в лечении ИВРЗ и COVID-19.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, ревматоидный артрит, спондилоартрит, псориатический артрит, цитокины, ингибиторы JAK, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, COVID-19

Для цитирования: Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131–148.

JANUS KINASE INHIBITORS IN IMMUNOINFLAMMATORY DISEASES: 10 YEARS OF CLINICAL PRACTICE IN RHEUMATOLOGY

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Tatiana V. Korotaeva¹

Despite great advances in the diagnosis and treatment of Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), which have led to a significant improvement in the prognosis in many patients, the central medical problems of this pathology — restoring the quality of life and reducing mortality to the population level — are far from being resolved.

This served as a powerful stimulus for the study of new approaches to the pharmacotherapy of IMIDs, one of which is associated with the discovery of targets for small-molecule therapeutics that inhibit intracellular “signaling” molecules JAKs (Janus kinases). The current achievements, trends and recommendations regarding the use of JAK inhibitors in the treatment of IMIDs and also in the hyper-response phase of COVID-19 are reviewed.

Key words: immune-mediated inflammatory diseases, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, cytokines, JAK inhibitors, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, COVID-19

For citation: Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131–148 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148

Введение

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), которые на основе ведущих механизмов патогенеза условно классифицируются на аутоиммунные, аутовоспалительные и смешанного генеза (mixed pattern) [1, 2], характеризуются хроническим, прогрессирующим течением, часто поражают лиц молодого и среднего возраста, их частота в популяции колеблется от 3% до 7%. В спектре ИВЗ особое место занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ). К основным формам ИВРЗ относят ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА), включающие анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА), а также системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани: системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), системные васкулиты (СВ), синдром/болезнь Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ). Эти заболевания существенно различаются

по спектру клинических проявлений, патогенетическим механизмам и подходам к лечению, но имеют некоторые общие характеристики, выявление и расшифровка природы которых имеют огромное значение для понимания фундаментальных механизмов развития иммуновоспалительной патологии человека в целом [3, 4]:

- Генетическая предрасположенность, определяющая «чувствительность» к факторам внешней среды (вирусные инфекции, курение, пародонтоз, ожирение, биомеханический и психический стрессы), нарушению процессов иммунорегуляции и развитию воспаления.

- Неконтролируемый «провоспалительный» иммунопатологический процесс, определяющий универсальную эффективность противовоспалительной (глюкокортикоиды и др.) терапии, но характеризующийся уникальным «цитокиновым» автографом для каждой нозологической формы, диктующей необходимость ее персонификации.

• Высокая частота коморбидной патологии, связанной с неконтролируемым воспалением: склонность к вирусным и бактериальным инфекциям, раннее ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов и патологии миокарда, поражение центральной нервной системы (депрессия, усталость, нарушение восприятия боли при артритах), остеопоротические переломы костей скелета и др.

• Ухудшение качества и сокращение продолжительности жизни.

Прогресс, достигнутый в расшифровке патогенетических механизмов ИВРЗ, послужил основой для разработки широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (мАТ) или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы [5–7].

В ряду достижений в инновационной терапии ИВРЗ особое место занимает создание препаратов нового класса – ингибиторов Янус-киназ (JAK, Janus kinase) [8, 9] которые в 2022 году отмечают 10-летний юбилей применения в ревматологии [10–12].

Механизм действия ингибиторов JAK

Материалы, касающиеся молекулярных механизмов действия ингибиторов JAK, суммированы в серии обзоров [10–14]. В общем виде они заключаются в модуляции внутриклеточной сигнализации более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, которые, связываясь с клеточными цитокиновыми рецепторами типов I и II, интегрированными с молекулами сигнального пути JAK–STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), принимают участие в поляризации Т- и В-клеточного иммунного ответа, развитии воспаления, контроле гемопоэза, адипогенезе и клеточной пролиферации. Молекулярной «мишенью», лежащей в основе механизма действия этих препаратов, является обратимая ингибция различных изоформ JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (tyrosine kinase 2)). К основным представителям класса ингибиторов JAK относятся: тофацитиниб (ТОФА), блокирующий JAK1/JAK3; барицитиниб (БАРИ), блокирующий JAK1/JAK2; упадацитиниб (УПА), блокирующий JAK1>JAK2, JAK3. К общим (класс-специфическим) фармакологическим характеристикам ингибиторов JAK относятся быстрое развитие и прекращение противовоспалительного, иммуномодулирующего и анальгетического эффектов после назначения и отмены препаратов. В зависимости от селективности ингибиторы JAK подразделяются на неселективные (блокируют несколько изоформ JAK) и селективные (блокируют преимущественно одну изоформу JAK). Следует подчеркнуть, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелируется с предполагаемой клинической эффективностью и развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), зависит от дозы препаратов («терапевтическое окно» селективности), их способности к пенетрации внутрь клеток и, вероятно, от генетического полиморфизма JAK, ассоциирующегося с риском развития различных ИВРЗ [15–18]. Например, по данным клеточных методов (*in vitro*), не только ТОФА, но и селективный ингибитор JAK1 УПА является наиболее мощным ингибитором JAK1/JAK3-цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 15, ИЛ-21), неселективные ингибиторы JAK (ТОФА

и БАРИ) и УПА в равной степени подавляют JAK1/JAK2- и JAK2/TYK2-цитокины – ИЛ-3, гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ). При этом ТОФА оказался самым мощным ингибитором Г-КСФ (JAK2/TYK2). Все ингибиторы JAK блокируют JAK1/JAK2-зависимые цитокины – ИЛ-6, ИФН γ , JAK1/TYK2 – ИЛ-10, ИФН α . При этом ТОФА более «сильно» ингибирует ИЛ-6, ИФН γ и ИЛ-10, чем УПА и БАРИ. На клеточном уровне ингибиторы JAK модулируют дифференцировку В-клеток, плазмабластов, T-helper-1 (Th1) клеток, Th17-клеток и способность дендритных клеток (ДК) стимулировать Т-клетки [19–21]. Хотя сигнализация нескольких патогенетически значимых при ИВЗ цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-1 α/β и ИЛ-17, не опосредуется JAK–STAT, их конечные биологические эффекты могут напрямую (или опосредованно) быть связаны с JAK-зависимыми цитокинами как на молекулярном уровне (взаимодействие с сигнальными путями этих цитокинов), так и в рамках регуляции «цитокиновой» сети. Например, при РА на фоне лечения УПА снижение активности воспаления ассоциируется с нормализацией концентрации широкого спектра цитокинов – как связанных (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФН γ , ИФН α , ГМ-КСФ), так и не связанных (ИЛ-1, ИЛ-18, ФНО- α) с сигнальным путем JAK–STAT, а также хемокинов (CCL23, CCL7), матриксной металлопротеиназы 3 и S100A12 (S100 calcium-binding protein A12), участвующих в активации макрофагов, миелоидных клеток и лимфоцитов [22]. В другом исследовании у пациентов с РА, получавших лечение УПА, в образцах цельной крови (Affymetrix Clarion S HT microarray) изучалась экспрессия генов (более 100 транскриптов информативной РНК) различных медиаторов воспаления. Обнаружено подавление экспрессии генов *IFNA*, *IFNB*, *IFNG*, *IL2*, *IL5*, *IL6*, *IL7*, *IL15*, *IL21*, *CSF-2*, *OSM*, *TGFB*, *TNFA*, молекул, участвующих во внутриклеточной сигнализации (*STAT*, *JAK*, *SYK*, *PI3K*, *PRKCA*), сигнального пути, связанного с Toll-подобными рецепторами (*TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR9*) и других компонентов «провоспалительных» путей, участвующих в активации врожденного и приобретенного иммунитета, миграции лейкоцитов, фагоцитарной активности [23]. По данным протеомного анализа (Olink Platform), лечение пациентов с РА УПА приводит к снижению концентрации белковых биомаркеров, ассоциирующихся с функциональной активностью нейтрофилов/макрофагов [24]. Примечательно, что, в отличие от ингибиторов ФНО- α (АДА, адалимумаб), УПА в большей степени влиял на цитокины, участвующие в регуляции Т-клеточного иммунного ответа, а АДА – на цитокины, участвующие в активации М1 («воспалительных») макрофагов. У пациентов, получавших лечение УПА, клинический эффект коррелировал со снижением экспрессии *IL17A*, *IL17C*, *CCL11*, *CCL20*, *TIMP4*; у пациентов, получавших лечение АДА, – со снижением экспрессии *IL6*, *TNFRSF1A*, *MMP10*, *IL2RA*, *PLAUR*, *CCL2*, *TNFRSF10C*, *SERPINE1*. Примечательно, что из 184 исследованных белков ни один одновременно не был связан с клиническим эффектом обоих препаратов. Все это вместе взятое указывает как на глобальные, так и на избирательные иммуномодулирующие эффекты ингибиторов JAK, обосновывающие высокую эффективность этих препаратов при широком круге ИВЗ [9, 12, 25, 26].

Клиническая характеристика ингибиторов JAK

В ревматологии ингибиторы JAK классифицируются как «таргетные» синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [27]. Общая характеристика ингибиторов JAK суммирована в таблице 1.

В настоящее время ингибиторы JAK (наряду с ГИБП) включены в международные и национальные рекомендации по лечению РА при недостаточной эффективности метотрексата (МТ) и других стандартных БПВП [32–34], ПсА (ТОФА, УПА) [35] и язвенного колита (ТОФА) [36–38].

Ревматоидный артрит

Хотя прямых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), касающихся сравнений ингибиторов JAK при РА не проводилось, метаанализы данных РКИ свидетельствуют о том, что в рамках их универсальных класс-специфических эффектов эти препараты обладают

следующими основными характеристиками: примерно одинаковая эффективность (по всем стандартным конечным точкам оценки активности воспаления, боли и качества жизни пациентов) и безопасность при раннем и развернутом РА (в комбинации с МТ); более высокая эффективность в сравнении с ингибиторами ФНО- α (АДА) при использовании в виде монотерапии; замедление прогрессирования деструкции суставов; преодоление резистентности к одному или нескольким ГИБП, включая ингибиторы ФНО- α , мАТ к рецепторам ИЛ-6 (ТЦЗ, тоцилизумаб) и блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт) [29–31, 39–41]. При этом у пациентов с РА, резистентных к терапии стандартными БПВП, при назначении ингибиторов JAK, показатель NNT (number needed to treat) составляет ≤ 10 , что свидетельствует о хороших клинических и фармакоэкономических характеристиках терапии этими препаратами [42]. В рамках реализации стратегии «лечение до достижения цели» [43] представляют интерес исследования,

Таблица 1. Общая характеристика ингибиторов JAK, зарегистрированных в России [28–31]

Характеристики	Упадацитиниб (Rinvoq)	Тофацитиниб (Xeljanz)	Барицитиниб (Olmiant)
Ингибция JAK	JAK1>JAK2, JAK3	JAK1>JAK3>JAK2> TYK2	JAK1/JAK2
Доза	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	2 мг 1 раз в день
Зарегистрированные показания	Ревматоидный артрит Псориатический артрит Анкилозирующий спондилит	Ревматоидный артрит Псориатический артрит (ювенильный псориатический артрит >2 лет) Язвенный колит Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (>2 лет)	Ревматоидный артрит Атопический дерматит COVID-19
Клинические рекомендации	Ревматоидный артрит Псориатический артрит	Ревматоидный артрит Псориатический артрит	Ревматоидный артрит
ЖВНЛП в России	Включен	Включен	Включен
Фармакокинетика	Tmax – 2–4 ч; t1/2 – 8–14 ч	Tmax 0,5–1 ч; t1/2 – 3,3 ч	Tmax 2–4 ч; t1/2 – 8–14 ч
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол)	Ингибиторы OAT3 и CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)
Почечная недостаточность	При мягкой/умеренной ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН данные отсутствуют.	При мягкой (КК 50–89 мл/мин и умеренной (КК 30–49 мл/мин) ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН (КК<30 мл/мин) доза не должна превышать 5 мг/сут.	1 мг 1 раз в день при КК 30–60 мл/мин. Не рекомендуется при КК<30 мл/мин.
Печеночная недостаточность	При мягкой (Child Pugh A) и умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется.	При мягкой (Child Pugh A) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности рекомендуется доза 5 мг/день. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется.	При мягкой (Child Pugh A) и умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется.
Нежелательные лекарственные реакции	Частые: инфекция верхних дыхательных путей (простуда, синусит), тошнота, кашель, лихорадка. Редкие: тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоз, желудочно-кишечные перфорации, нарушение лабораторных параметров, эмбрио-фетальная токсичность. Очень редкие: кардиоваскулярные катастрофы.	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, тошнота, рвота, боли в животе, гастрит, сыпь, увеличение массы тела, анемия, лейкопения, увеличение концентрации печеночных трансаминаз. Редкие: туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, целлюлит, вирусный гастроэнтерит, увеличение креатинина, ХС, ЛНП.	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, пневмония, тромбоцитоз. Редкие: лейкопения, увеличение КФК, триглицеридов, увеличение массы тела.

Примечание: JAK – Янус-киназа (Janus kinase); ЖВНЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; Tmax – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови; t1/2 – период полувыведения; ХПН – хроническая почечная недостаточность; КК – клиренс креатинина; HZ – herpes zoster; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; КФК – креатинфосфокиназа

касающиеся оптимизации терапии после достижения ремиссии [44]. Хотя после отмены (или снижения дозы) ингибиторов JAK (ТОФА и БАРИ) более чем у половины пациентов с РА, достигших ремиссии (или низкой активности), наблюдается обострение заболевания [45–49], повторное назначение этих препаратов приводит к быстрому восстановлению ремиссии. С другой стороны, имеются данные о сохранении ремиссии, достигнутой на фоне комбинированной терапии ингибиторами JAK и МТ, после отмены МТ (исследование ORAL Schiff) [50, 51].

По нашим данным, полученным в рамках регистра ОРЕЛ, в который были включены 347 пациентов с РА, лечение ТОФА (в течение 12 недель) ассоциировалось со снижением активности заболевания, ремиссия достигнута у 13,2% пациентов, а низкая активность – у 10,6% пациентов. Примечательно, что эффективность терапии ТОФА не зависела от предшествующего приема ГИБП [52].

Спондилоартриты и псориатический артрит

При СпА ингибиторы JAK (ТОФА и УПА) обладают сходной эффективностью с ГИБП, использующимися для лечения ПсА (МАТ к ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-23) [53, 54] и АС (МАТ к ФНО- α и ИЛ-17) [54–56]. Данные, касающиеся эффективности этих препаратов при АС и ПсА, послужившие основанием для их регистрации для лечения этих заболеваний, суммированы в таблице 2.

У пациентов с активным АС и ПсА, несмотря на стандартную терапию, лечение ТОФА и УПА оказалось высокоэффективным по всем «первичным» и «вторичным» конечным точкам (критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology), показателю 40%-го улучшения по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society) (ASAS40)) и показателем состояния здоровья (HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index), боль, усталость), а также по влиянию на выраженность воспаления позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [54].

Наши данные свидетельствуют о высокой эффективности ТОФА у пациентов с ПсА [64, 65]. Так, у 41 пациента с активным ПсА с недостаточным эффектом предшествующей терапии стандартными БПВП и ГИБП лечение ТОФА приводило к статистически значимому снижению значений всех индексов активности ПсА: DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), DAS28 (Disease Activity Score), МАВ (минимальная активность болезни) и поражения позвоночника: индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)) [64]; по данным другого исследования лечение ТОФА приводило к уменьшению числа пациентов с активным сакроилиитом по данным МРТ [65].

Анальгетический эффект

Наряду со стандартными параметрами эффективности противовоспалительной терапии при ИВРЗ (индексы активности, динамика прогрессирования деструкции суставов, и др.) важное значение имеет оценка показателей, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (PRO, patient-reported outcome) [66], к которым в первую очередь относится выраженность боли,

оказывающая значительный негативный эффект на физическое и психологическое здоровье пациентов [67, 68]. Примечательно, что при РА и СпА интенсивность боли не всегда напрямую коррелирует с лабораторными и клиническими показателями активности воспаления [69–71]. В то же время, по мнению пациентов, именно быстрый и стойкий контроль боли является наиболее важным показателем эффективности противовоспалительной терапии [72, 73]. В связи с этим представляют интерес данные о том, что лечение БАРИ ассоциируется с более выраженным и быстрым уменьшением интенсивности боли в суставах по сравнению с ингибиторами ФНО- α (АДА) и в меньшей степени зависит от динамики активности воспаления [74, 75]. Сходные данные о быстром анальгетическом эффекте получены при анализе РКИ ТОФА у пациентов с РА, ПсА и АС [76]. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибция JAK сопровождается антиноцицептивным эффектом, только частично зависимым от подавления активности воспалительного процесса [77–79]. По нашим предварительным данным, у пациентов с РА быстрое снижение боли (в пределах 4 недель) на фоне лечения ТОФА ассоциируется с эффективностью терапии через 4–6 месяцев [80]. Механизмы антиноцицептивного эффекта ингибиторов JAK не ясны. Обсуждается значение ингибции ГМ-КСФ (JAK2), участвующего в развитии боли при экспериментальном остеоартрите [81, 82], и ИЛ-6 (JAK1), который играет важную роль в центральной сенситизации (гипералгезия) [83, 84].

Безопасность

По данным РКИ, наблюдательных исследований и регистров, применение ингибиторов JAK характеризуется благоприятным профилем безопасности [85, 86]. Большинство НЛР, возникающих на фоне лечения ингибиторами JAK, предсказуемы, так как связаны с блокированием «JAK-зависимой» физиологической регуляции иммунитета и гомеостаза [16, 87]. Поскольку ингибиторы JAK подавляют эффекты цитокинов, принимающих участие в противоинфекционном иммунитете, развитие инфекционных осложнений (в верхних дыхательных путях, мочеполовой системе и желудочно-кишечном тракте) относится к числу наиболее частых НЛР, возникающих на фоне лечения этими препаратами. Однако инфекционные осложнения в большинстве случаев не являются тяжелыми и не приводят к прерыванию лечения. Развитие тяжелых инфекций, в том числе оппортунистических (туберкулез, грибковые инфекции, пневмоцистная пневмония), наблюдается очень редко, их частота сходна с таковой на фоне лечения ГИБП. Исключением является герпетическая инфекция (*herpes zoster*), риск которой выше, чем на фоне лечения ГИБП, особенно при сопутствующем применении глюкокортикоидов и МТ. Развитие герпетической инфекции связывают с блокированием антивирусных эффектов ИФН α/β (JAK1 и JAK3), а также со снижением числа и ослаблением функции естественных киллерных (ЕК) клеток, врожденных (innate) лимфоидных клеток и CD8+ Т-клеток, участвующих в противовирусном иммунитете. Поскольку JAK2 регулирует сигнализацию цитокинов и факторов роста, участвующих в пролиферации и выживаемости гемопоэтических клеток, ингибция JAK2, характерная для БАРИ, ассоциируется с развитием гематологических нарушений

Таблица 2. Эффективность ингибиторов JAK при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите по данным РКИ фаз II/III

РКИ, препарат	Пациенты	Длительность	Результаты
<i>Анкилозирующий спондилит</i>			
ТОФА (2 мг, 5 мг, 10 мг 2 раза в день Фаза II [57])	N=207 (Нью-Йоркские критерии; BASDAI \geq 4; непереносимость/ неэффективность \geq 2 НПВП)	16 недель	12 недель ASAS20 ТОФА 2 мг: 51,9% ТОФА 5 мг: 80,8% ТОФА 10 мг: 55,8% ПЛ: 41,2% Статистически значимые отличия ТОФА по сравнению с плацебо отсутствуют
ТОФА (5 мг 2 раза в день) Фаза III [58]	N=105 (Нью-Йоркские критерии; BASDAI \geq 4; непереносимость/ неэффективность \geq 2 НПВП)	16 недель	16 недель ASAS20 ТОФА 5 мг: 56,4% ПЛ: 29,4% ($p<0,0001$)
УПА 15 мг 1 раз в день SELECT AXIS1 (фаза III) [59]	N=187 (Нью-Йоркские критерии; BASDAI \geq 4; непереносимость/ неэффективность \geq 2 НПВП)	14 недель	14 недель ASAS20 УПА 15 мг: 52,04% ПЛ: 26,0% ($p<0,0003$)
<i>Псориатический артрит</i>			
ТОФА (5 мг, 10 мг 2 раза в день) ORAL BROADEN (фаза III) [60]	N=422 (активный ПсА, неадекватный эффект сБПВП, не получали ГИБП)	12 месяцев	3 месяца ACR20 ТОФА 5 мг: 50% ТОФА 10 мг: 61,0% АДА 40 мг: 52% ПЛ: 33% Динамика HAQ ТОФА 5 мг: -0,35 ТОФА 10 мг: -0,4 АДА 40 мг: -0,38 ПЛ: -0,18 Статистически значимые различия ТОФА и АДА по сравнению с плацебо
ТОФА (5 мг, 10 мг 2 раза в день) ORAL BEYOND (фаза III) [61]	N=395 (активный ПсА, неадекватный эффект ингибиторов ФНО- α)	6 месяцев	3 месяца ACR20 ТОФА 5 мг: 50% ТОФА 10 мг: 47% ПЛ: 24% Динамика HAQ ТОФА 5 мг: -0,39 ТОФА 10 мг: -0,35 ПЛ: -0,14 Статистически значимые различия ТОФА по сравнению с плацебо ($p<0,05$ – $p<0,001$)
УПА (15 мг, 30 мг) SEALECT-PSA1 (фаза III) [62]	N=1705 (активный ПсА, неадекватный эффект сБПВП)	24 недели	12 недель ACR20 УПА 15 мг: 70,6% УПА 30 мг: 78,7% АДА 40 мг: 65% ПЛ: 24% $p<0,01$ (УПА по сравнению с ПЛ) $p<0,01$ (УПА не уступает АДА) $p<0,01$ (УПА превосходит АДА)
УПА (15 мг, 30 мг) SEALECT-PSA2 (фаза III) [63]	N=642 (активный ПсА, неадекватный эффект ГИБП)	6 месяцев	3 месяца ACR20 УПА 15 мг: 56,9% УПА 30 мг: 63,8% ПЛ: 24,1% $p<0,001$ (УПА 15 мг, 30 мг по сравнению с плацебо)

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ТОФА – тофацитиниб; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ASAS20 – 20%-е улучшение по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society); ПЛ – плацебо; УПА – упадацитиниб; ПсА – псориатический артрит; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ACR20 – 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); АДА – адалимумаб; HAQ – Health Assessment Questionnaire; ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

(анемия, нейтропения, тромбоцитопения) [16]. К другим НЛР относятся транзиторное нарушение функции почек, увеличение концентрации печеночных трансаминаз и риск перфорации кишечника. Данные, касающиеся риска венозных тромбозов, на которые обращалось внимание при анализе результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), не нашли достоверного подтверждения в последующих систематических обзорах и метаанализах [88, 89].

Другие иммуновоспалительные заболевания

Одним из субтипов аутовоспалительной патологии является группа заболеваний и синдромов, определяющихся как интерферопатии типа I, которые в свою очередь подразделяются на моногенные и полигенные (спорадические). Напомним, что ИФН I типа (ИФН α и ИФН β) относятся к «провоспалительным» цитокинам, обладающим противовирусной активностью

и многообразными гематологическими и иммунными эффектами [90, 91]. После связывания с гетеродимерным рецептором IFNAR (interferon- α/β receptor) сигнализация этих цитокинов опосредуется JAK1/TYK2. Это является обоснованием данных клинических исследований, свидетельствующих об эффективности ингибиторов JAK у пациентов с моногенными интерферопатиями I типа: с синдромом CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature), синдромом SAVI (Stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) и синдромом Aicardi Goutieres, а также с семейной ознобленной (chilblain) волчанкой, связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (STimulator of INterferon Genes) [92, 93]. Особый интерес привлекает изучение эффективности ингибиторов JAK при СКВ, а также при ДМ, СШ, ССД, которые рассматриваются как спорадические интерферопатии I типа [94]. Данные, касающиеся эффективности ингибиторов JAK при различных ИВЗ, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Эффективность ингибиторов JAK при различных иммуновоспалительных заболеваниях

Заболевание	Препарат	Характеристика исследования	Основные результаты
СКВ [95]	БАРИ (2 мг, 4 мг 1 раз в день)	РКИ, фаза II	Улучшение артрита и кожной сыпи (БАРИ 4 мг)
СКВ [96]	ТОФА	РКИ, фаза I ($n=30$)	Статистически значимое улучшение кардиометаболических (уровни ЛВП, ХА, лецитин, частицы; эффулюс ХС, жесткость артерий и ЭЗВ) и иммунологических (ИФН-автограф, ГНП, NETs) параметров; хорошая переносимость
СКВ [97]	ТОФА (5 мг 2 раза в день)	Клиническое наблюдение ($n=10$)	Улучшение артрита и кожной сыпи (БАРИ 4 мг)
СКВ [98]	ТОФА (5 мг 2 раза в день)	Клиническое наблюдение ($n=1$)	Быстрая регрессия диффузной алопеции
ДКВ [99]	ТОФА (5 мг 2 раза в день)	Клиническое наблюдение ($n=3$)	Улучшение кожных проявлений
Дерматомиозит (взрослые) [100]	БАРИ	Клиническое наблюдение ($n=6$)	Положительная динамика CDASI
Дерматомиозит (взрослые) [101]	ТОФА	Проспективное, открытое ($n=10$)	Положительная динамика активности миозита (50%), CDASI, иммунологических маркеров (CXCL9/CXCL10), супрессия ИФН-генов в кожных биоптатах (у 3 из 9)
Ювенильный дерматомиозит [102]	БАРИ	Клиническое наблюдение ($n=1$)	Снижение активности, уменьшение кальциноза, снижение экспрессии ИФН-генов
Ювенильный дерматомиозит [103]	БАРИ	Клиническое наблюдение ($n=3$)	Снижение активности, снижение уровня ИФН α
Ювенильный дерматомиозит [104]	БАРИ	Клиническое наблюдение ($n=4$)	Снижение активности, экспрессии ИФН-генов и концентрации IP-10
Ювенильный дерматомиозит [105]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=2$)	Снижение активности, экспрессии ИФН-генов и фосфорилирование STAT1 в Т-клетках и моноцитах
Ювенильный дерматомиозит [106]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=3$)	Снижение активности,
Ювенильный дерматомиозит [107]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=7$)	Снижение активности или клиническая ремиссия
Артериит Такаясу [108]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=1$)	Положительная динамика симптомов и КТ
Лейкоцитокластический васкулит [109]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=1$)	Исчезновение кожных язв
Системная склеродермия [110]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=10$)	Улучшение кожного счета и активности
Системная склеродермия [111]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=33$)	Улучшение кожного счета и активности (более выраженное, чем на фоне лечения МТ)
Системная склеродермия [112]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=1$)	Уменьшение выраженности полиартрита
Рецидивирующий полихондрит [113]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=1$)	Достижение ремиссии
Саркоидоз [114]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=1$)	Положительная динамика поражения кожи
Узелковый полиартериит [115]	ТОФА	Клиническое наблюдение ($n=1$)	Клиническое улучшение

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; БАРИ – барицитиниб; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ТОФА – тофацитиниб; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ХА – холестерин-ацетилтрансфераза; ХС – холестерин; ЭЗВ – эндотелий-зависимая вазодилатация; ИФН – интерферон; ГНП – гранулоциты низкой плотности; NETs – внеклеточные ловушки нейтрофилов (neutrophil extracellular traps); ДКВ – дискоидная красная волчанка; CDASI – Cutaneous DM Disease Area and Severity Index; КТ – компьютерная томография; МТ – метотрексат

В серии исследований продемонстрирована эффективность ингибиторов JAK (в том числе топических форм этих препаратов) при различных иммуноопосредованных дерматологических заболеваниях, включая псориаз, атопический дерматит (атопическая экзема), гнездная алопеция (alopecia areata), витилиго, ладонно-подошвенный пузыр, идиопатическая многоформная эритема, генерализованная морфея с эозинофильным фасциитом, кожный саркоидоз и др. [116, 117].

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19)

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека [118–121]. Хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов развивается тяжелая пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), коагулопатия и потенциально летальная мультиорганная недостаточность [122], которые рассматриваются как проявления COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома («цитокиновый шторм») [123–125], в определенной степени напоминающего синдром активации макрофагов, характерное тяжелое осложнение ИВРЗ [126]. Усиление транскрипции генов медиаторов воспаления и увеличение концентрации JAK-зависимых цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- γ , ГМ-КСФ) в крови рассматривают как «иммунологический автограф» патологической активации врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитета, выраженность которого в определенной степени коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [127, 128]. Это послужило обоснованием для «репозиционирования» (drug repurposing) ингибиторов JAK (наряду с глюкокортикоидами, МАТ к ИЛ-6 и ИЛ-1, ранее специально разработанными для лечения ИВРЗ) для лечения COVID-19 [129–131]. Кроме того, данные биоинформатики, подтвержденные в экспериментальных исследованиях, свидетельствуют о том, что БАРИ может подавлять инфицирование клеток вирусом SARS-CoV-2 за счет специфической блокады киназ семейства NAK (numb-associated kinases) — AAK1 (AP2-associated protein kinase) и GAK (cyclin G-associated kinase), — участвующих в рецептор-опосредованном эндоцитозе вирусов [132, 133]. Эффективность БАРИ у пациентов с COVID-19, проявляющаяся в более быстрой положительной динамике маркеров воспаления, развитии клинического улучшения (респираторный статус, снижение потребности в искусственной вентиляции легких) и снижении летальности, продемонстрирована в трех РПКИ [134–136] и большой серии наблюдательных исследований [137–147]. Эффективность терапии БАРИ не зависела от сопутствующего применения глюкокортикоидов и противовирусной терапии ремдесивиром. Частота НЛП у пациентов, получавших БАРИ, не отличалась от таковой у пациентов, получающих плацебо, включая развитие венозных тромбозов (характерное осложнение COVID-19). Сходные данные в РПКИ [148] и наблюдательных исследованиях получены и при изучении ТОФА [147, 149–151] (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность барицитиниба и тофацитиниба при COVID-19

Препарат	28-дневная летальность	28-дневное прогрессирование (потребность в ИВЛ) или летальность
Барицитиниб [134, 135]	HR=0,65 (95% ДИ: 0,39–1,09)	HR=0,69 (95% ДИ: 0,50–0,95)
	HR=0,57 (95% ДИ: 0,41–0,78)	
Тофацитиниб [148]	HR=0,49 (95% ДИ: 0,15–1,63)	HR=0,63 (95% ДИ: 0,41–0,97)

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; HR – отношение рисков (hazard ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Другая важная проблема, относящаяся к применению ингибиторов JAK в период пандемии COVID-19, связана с риском инфицирования вирусом SARS-CoV-2, характером течения и исходов у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19 [131, 152, 153]. Противовоспалительная терапия, включающая ингибиторы JAK, потенциально может оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на течение COVID-19 [129]. С одной стороны, подавляя противовирусный иммунитет (JAK-зависимый синтез ИФН α/β), ингибиторы JAK могут способствовать персистенции и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19; с другой стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления. Действительно, имеются данные о том, что применение ингибиторов JAK ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19, по крайней мере по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α [154–156], однако по материалам базы данных WHO (World Health Organization Pharmacovigilance Database), у пациентов с ИВЗ ($n=980446$) риск заболеть COVID-19 выше на фоне приема ингибиторов ФНО- α , чем на фоне приема ингибиторов JAK (а также МАТ к ИЛ-6Р) [157]. Материалы, касающиеся эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ, получающих лечение ингибиторами JAK, немногочисленны [158]. Предварительные данные свидетельствуют об удовлетворительном эффекте вакцинации в целом, но отмечается тенденция к ее снижению у пациентов пожилого возраста. В предыдущих исследованиях было показано, что лечение ТОФА ассоциируется со снижением эффективности пневмококковой вакцины и отсутствием негативного эффекта на вакцинацию против гриппа [159], в то время как лечение БАРИ ассоциировалось с хорошим эффектом вакцинации против пневмококка, но в то же время наблюдалось снижение ответа на вакцинацию против столбняка [160]. Поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, преимущества вакцинации значительно превосходят потенциальный риск, связанный с развитием НЛР [152, 161].

Рекомендации

Рекомендации, касающиеся практических аспектов применения ингибиторов JAK при ИВЗ, в первую очередь основывающиеся на опыте лечения пациентов с РА, суммированы в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендации EULAR по лечению ИВРЗ ингибиторами JAK [162] в модификации [152, 163–166]

Рекомендации		Уровень доказательности	Сила доказательности
Общие принципы			
A	Формулирование показаний для назначения ингибиторов JAK и цели терапии должно основываться на достижении консенсуса между врачом и пациентом и полном информировании пациентов о потенциальных пользе и риске терапии		
B	Терапевтические подходы к лечению пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями должны соответствовать международным и национальным рекомендациям (алгоритмам), касающимся лечения этих заболеваний		
C	Рекомендации, касающиеся назначения терапии ингибиторами JAK, должны не только содержать информацию о показаниях к назначению препаратов, но и способствовать принятию клиницистами правильного решения об их назначении у конкретного пациента		
D	Рекомендации рассматривают только общие проблемы, связанные с применением ингибиторов JAK, а задача клиницистов – самостоятельно ознакомиться с полной информацией об этих препаратах		
Индивидуальные рекомендации			
I	Показания		
1	Пациенты с ИВЗ (РА, ПсА, АС, ЯК), у которых отсутствует эффект на фоне лечения стандартными БПВП или ГИБП	1a	A
2	Доказательства преимущества какого-либо ингибитора JAK в настоящее время отсутствуют	5	D
II	Доза и сопутствующая терапия		
1	Использовать дозу препаратов, рекомендованную для лечения соответствующих ИВЗ	1a	A
2	Рассмотреть необходимость корректировки дозы ингибиторов JAK у пациентов пожилого возраста (>70 лет) с выраженным нарушением функции почек и печени, коморбидными заболеваниями и риском лекарственных взаимодействий с другими препаратами	2b/5	C/D
3	При РА следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии ингибиторами JAK и стандартными БПВП, если пациент хорошо переносит эту терапию	1a	A
4	Рассмотреть возможность снижения дозы ингибиторов JAK у пациентов с РА, достигших стойкой ремиссии (индексы CDAI или Booleap) и находящихся на поддерживающей терапии стандартными БПВП	1b	A
III	Противопоказания (обратить внимание на инструкции к препаратам)		
1	Тяжелые острые (или хронические) инфекции, включая туберкулез и оппортунистические инфекции	2b/5	B/D
2	Текущие злокачественные новообразования	5	D
3	Тяжелое нарушение функции внутренних органов, например, поражение печени (Child-Pugh C) или тяжелое поражение почек	5	D
4	Беременность и лактация	5	D
5	Рецидивирующие венозные тромбозы (в отсутствие приема антикоагулянтов)	5	D
IV	Обследование до назначения терапии и риски		
1	Анамнез и клинический осмотр	5	D
2	Лабораторное обследование: общий анализ крови, печеночные тесты (трансаминазы), функция почек; уровень липидов через 3 месяца после начала терапии (и до начала терапии, если определение липидов не проводилось в течение предыдущих 12 месяцев); определение КФК не рекомендуется	2b/5	B/D
3	Определение маркеров инфекции вирусом гепатита В (поверхностный антиген гепатита В, антитела к поверхностному антигену гепатита В, антитела к core-антигену гепатита В с/без тестирования ДНК вируса гепатита В). Определение маркеров инфекции вируса гепатита С (антитела к вирусу гепатита С, при положительных результатах – тестирование РНК вируса гепатита С)	5	D
4	Определение вируса иммунодефицита человека в группах высокого риска	5	D
5	Скрининг туберкулезной инфекции согласно национальным рекомендациям	2b	B
6	Оценить статус вакцинации	5	D
7	Оценить риск тромбоза вен голени, особенно при наличии тромбоза в анамнезе	5	D
V	Нежелательные лекарственные реакции		
1	Тяжелые инфекции (сходны с ГИБП), оппортунистические инфекции, включая туберкулез, <i>herpes zoster</i> (риск увеличен по сравнению с ГИБП); риск инфекций может быть снижен при уменьшении дозы или отмене терапии глюкокортикоидами	2b	B
2	Частота злокачественных новообразований не увеличена, за исключением немеланомного рака кожи	2b	B
3	Лимфопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия	2b	B
4	Увеличение риска венозного тромбоза в исследовании безопасности терапии ТОФА (10 мг 2 раза в день) и БАРИ (в РПКИ) при РА	2b	B

Рекомендации	Уровень доказательности	Сила доказательности
5 Может выявляться увеличение КФК, но без развития клинических проявлений миопатии, и увеличение креатинина, не связанное с почечной недостаточностью или артериальной гипертензией	2b	B
VI Лабораторный и клинический мониторинг на фоне лечения		
1 Требуется минимальный лабораторный мониторинг: общий анализ крови, печеночные ферменты в начале 1 раз в 1–3 месяца, затем 1 раз в 3 месяца	2b/5	B/D
2 Ежегодная консультация дерматолога (для выявления немеланомного рака кожи)	5	D
3 Оценивать эффективность терапии с использованием валидированных индексов активности, разработанных для каждого заболевания; принимать во внимание, что снижение СРБ и СОЭ может не коррелировать с уменьшением активности и развитием инфекционных осложнений	2b/5	B/D
4 При наличии сопутствующих (коморбидных) заболеваний следовать национальным рекомендациям, касающимся их лечения	5	D
VII Применение ингибиторов JAK у пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении (протезирование суставов)		
1 Отменить ингибиторы JAK минимум за 7 дней до операции	5	D
VIII Применение ингибиторов JAK в период пандемии COVID-19		
1 При отсутствии контактов с больными COVID-19 и признаков инфекции SARS-CoV-2 рекомендуется продолжить терапию		
2 У пациентов, заболевших COVID-19, не следует инициировать терапию при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов		
3 В зависимости от тяжести COVID-19 следует временно приостановить проводимую терапию или отсрочить назначение/приостановить проведение терапии на время среднего инкубационного периода (6 дней после проведения теста ПЦР), после чего вернуться к обсуждению плана дальнейшего ведения пациента		
4 Для больных с неосложненными формами COVID-19 (пневмония легкого течения или ее отсутствие) рассмотреть возможность возобновления терапии через 10–14 дней после разрешения симптомов		
5 Решение о возобновлении терапии у больных ИВРЗ, перенесших тяжелую форму COVID-19, следует принимать в индивидуальном порядке (учитывать риск тромбозомболических осложнений, наличие органной патологии и др.)		
6 В период пандемии COVID-19 при отсутствии противопоказаний всем пациентам с ИВРЗ и членам семьи следует рекомендовать вакцинацию против гриппа, пневмококковой инфекции и COVID-19 в соответствии с национальными рекомендациями		
7 Вакцинацию рекомендуется проводить на фоне низкой активности или ремиссии ИВРЗ, оптимально – за 4 недели до начала назначения терапии		
8 Пациентам с ИВРЗ, получающим терапию ингибиторами JAK, следует пропустить прием препаратов в течение 1 недели после каждой дозы вакцины		

Примечание: JAK – Янус-киназа (Janus kinase); ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания; РА – ревматоидный артрит; ПсА – псориазный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; ЯК – язвенный колит; БВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; CDAI – Clinical Disease Activity Index; КФК – креатинфосфокиназа; ТОФА – тофацитиниб; БАРИ – барицитиниб; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

Заключение

Ингибиторы JAK – новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, уникальный механизм действия которых связан с обратным подавлением сигнализации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и которые обеспечивают быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах ИВЗ за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний [9–12, 167], – достойно встречают 10-летний юбилей применения в клинической практике. Более того, в настоящее время проводится большое число РКИ, направленных на расширение показаний для применения ингибиторов JAK при ИВЗ человека (табл. 6).

В наших предыдущих публикациях обсуждались перспективы и нерешенные проблемы применения ингибиторов JAK [9], большинство из которых сохраняют актуальность и в настоящее время. Получены данные, в определенной степени подтверждающие положение о том, что ингибиторы JAK как класс препаратов могут иметь преимущества по сравнению с ГИБП, которые блокируют эффекты только одного «провоспалительного»

цитокина, патогенетическое значение которого при различных субтипах заболеваний и на разных стадиях иммунопатологического процесса при ИВРЗ может существенно различаться [168], и непредсказуемо влияют на продукцию других «провоспалительных» или «антивоспалительных» цитокинов в рамках «цитокиновой сети». С этим могут быть связаны недостаточная эффективность терапии или развитие НЛР, в том числе «парадоксальных», на фоне лечения ГИБП. В качестве примера можно привести осложнение фармакотерапии ингибиторами ФНО- α , определяющееся как «парадоксальный» псориаз, связанный, как полагают, с активацией ИФН-зависимого врожденного иммунного ответа, на фоне блокирования физиологических иммунорегуляторных эффектов ФНО- α [169, 170]. Следует иметь в виду иммуногенность ГИБП, ассоциирующуюся с синтезом антилекарственных антител, обуславливающих «вторичную» неэффективность терапии этими препаратами [171], а также риск реактивации латентной туберкулезной инфекции при применении ингибиторов ФНО- α . Все это вместе взятое, а также данные о более быстром развитии противовоспалительного и анальгетического эффектов соответствует результатам многочисленных исследований,

Таблица 6. Основные РКИ фаз II и III ингибиторов JAK при иммуновоспалительных заболеваниях

Заболевания	Тофацитиниб	Барицитиниб	Упадацитиниб
СКВ/ДКВ	Фаза II (03288324, 03159936)	Фаза III (03843125, 03616964, 03616912)	Фаза II (03978520)
Идиопатические воспалительные миопатии	–	Фаза II (04208464)	–
Системная склеродермия	Фаза II (03274076)	–	–
Спондилоартрит	Фаза III (03738956)	–	Фаза III (04169373)
Анкилозирующий спондилит	Фаза III (03502616)	–	Фаза II (03178487)
Псориатический артрит	–	–	Регистрация
Псориаз	Фаза III (01163253, 01815424, 01309737, 01276639, 01519089, 01186744, 01241591)	Фаза II (01490632)	–
ЮИА	Регистрация	Фаза III (03773965, 03773978)	–
Системный ЮИА	Фаза III (03000439)	Фаза III (04088396)	–
Ревматическая полимиалгия	Фаза II	Фаза II (04027101)	–
Артериит Такаясу	–	–	Фаза III (04161898)
Гигантоклеточный артериит	Фаза II	Фаза II (03026504)	Фаза III (03725202)
Язвенный колит	Регистрация	–	Фаза III (03006068, 03653026, 02819635)
Болезнь Крона	Фаза II (01393899, 01393626, 01470599, 00615199)	–	Фаза III (03345836, 03345823, 03345849)
Гнойный гидраденит	–	–	Фаза II (04430855)
Первичный билиарный цирроз	–	Фаза II (03742973)	–
Неинфекционный увеит	Фаза II (03580343)	Фаза III (04088409)	–
Алопеция	Фаза II (02299297, 02812342, 02197455)	Фаза III (03899259)	–
Атопический дерматит	Фаза II (02001181)	Фаза III (03559270, 03334422, 03952559, 03334396, 03435081, 03733301, 03334435, 03428100)	Фаза III (04195698, 03569293, 03568318, 03607422, 03661138, 03738397)
COVID-19	Интерстициальная пневмония (Фаза II; 04390061)	Умеренно тяжелый/тяжелый (Фаза II; 04321993) Эффективность и безопасность (Фаза II/III; 04340232) Пневмония (Фаза II; 04399798) Госпитализированные пациенты (Фаза III; 044640168)	–

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ДКВ – дискоидная красная волчанка; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

продемонстрировавших эффективность ингибиторов JAK у пациентов с РА, резистентных к двум и более ГИБП с разными механизмами действия. Это свидетельствует о возможности улучшения прогноза у наиболее тяжелых пациентов с РА (difficult to treat), разработка подходов к лечению которых рассматривается как одна из наиболее важных проблем современной ревматологии [172, 173]. Наконец, таблетированная форма препаратов способствует лучшей приверженности лечению (по сравнению с парентеральным введением ГИБП) и не требует особых условий транспортировки и хранения, поскольку ингибиторы JAK представляют собой химически синтезированные субстанции, что в перспективе может привести к существенному снижению стоимости терапии, по крайней мере сравнимому с биоаналогами ГИБП.

Специального обсуждения заслуживает вопрос о возможных преимуществах ингибиторов JAK в качестве препаратов «выбора» («вторая» линия) у пациентов с недостаточной эффективностью терапии стандартными БПВП

в рамках стратегии «лечение до достижения цели» [43]. Основным аргументом «против» является более длительный опыт (22 года) применения ГИБП (ингибиторы ФНО-α) по сравнению с ингибиторами JAK (10 лет, ТОФА). В пользу раннего применения ингибиторов JAK (до назначения ГИБП) свидетельствуют более быстрое развитие клинического эффекта (в течение первой недели с нарастанием до максимума к 3-му месяцу) по сравнению с ингибиторами ФНО-α (через 4–6 месяцев) и эффективность монотерапии этими препаратами, что особенно важно, учитывая плохую переносимость длительной терапии МТ. Полагают, что более раннее применение ингибиторов JAK (в перспективе в качестве «первого» БПВП вместо МТ) позволит модифицировать течение РА в направлении достижения ремиссии или по крайней мере снизить потребность в глюкокортикоидах (bridge therapy), применение которых ассоциируется с развитием широкого спектра НЛР, ухудшающих прогноз заболеваний и особенно нежелательно в период

пандемии COVID-19. Необходимо принимать во внимание более высокую эффективность монотерапии ингибиторами JAK по сравнению с монотерапией МТ [28, 30, 31, 174]. В то же время материалы длительного применения ТОФА у большой когорты пациентов с РА ($n=1455$) в рамках программы ORAL Surveillance (ORALSURV) [175] и данные регистра STAR-RA ($n=102263$) [176] свидетельствуют об умеренном нарастании частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получавших ТОФА, а по данным исследования ORALSURV – злокачественных новообразований и тяжелых НЛР по сравнению с пациентами, леченными ингибиторами ФНО- α . Совсем недавно Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА, European Medicines Agency) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) рекомендовали с осторожностью назначать лечение ингибиторами JAK (в первую очередь ТОФА) пациентам ≥ 65 лет, злоупотребляющим курением и имеющим факторы риска кардиоваскулярной патологии и злокачественных новообразований [177]. Таким образом, место ингибиторов JAK в терапии РА и других ИВРЗ требует дальнейшего изучения.

В настоящее время разработаны (и продолжают активно разрабатываться) ингибиторы JAK «второго поколения», основным отличием которых является их селективность в отношении определенных изоформ JAK. Предполагается, что создание препаратов, блокирующих только одну изоформу JAK, потенциально может способствовать снижению риска НЛР, хотя нельзя исключить, что это может оказать негативное влияние на эффективность терапии [16]. Особое внимание привлекают селективные ингибиторы TYK2 [178]. Напомним, что TYK2 регулирует сигнализацию относительно «узкого» спектра цитокинов, участвующих в инициации Th1 (ИЛ-12), Th17 (ИЛ-23) и связанных с ИФН α/β -типами иммунного ответа [179, 180]. Предполагается, что ингибиторы TYK2 (в отличие от классических ингибиторов JAK1/2/3) могут не вызывать генерализованной супрессии функции Т-клеток, ЕК-клеток, синтеза гемопоэтических костномозговых факторов и нарушения метаболизма липидов. В настоящее время с успехом завершаются РКИ селективного

ингибитора TYK2 деукравациитиниба (Deucravacitinib) при псориазе [181] и ПсА [182]. Обсуждается возможность создания комбинированных ингибиторов сигнальных молекул, одномоментно блокирующих JAK и SYK (spleen tyrosine kinase) [183], которая рассматривается как ключевой медиатор сигнализации иммунных рецепторов «воспалительных» клеток (В-клетки, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы), играющих важную роль в развитии ИВЗ [184], и «двойного» ингибитора JAK1/TYK2 (PF-0600841), который потенциально может блокировать патогенетические механизмы, лежащие в основе развития РА (ИЛ-6), псориаза, СпА и воспалительных заболеваний кишечника (ИЛ-12/ИЛ-23) [185].

Нерешенные проблемы применения ингибиторов JAK при ИВЗ связаны с расшифровкой механизмов резистентности к лечению этими препаратами, которая может быть связана с преобладанием синтеза патогенетически значимых «JAK-независимых» цитокинов или недостаточным подавлением сигнализации «JAK-зависимых» цитокинов. В рамках совершенствования стратегии «лечение до достижения цели» необходимо продолжить исследования наиболее эффективных схем комбинированной терапии ингибиторами JAK, глюкокортикоидами, МТ, а возможно, и ГИБП, а также поиск биомаркеров (полиморфизм генов JAK/STAT и др.), позволяющих прогнозировать эффективность и безопасность лечения этими препаратами.

В период пандемии COVID-19 и других вирус-индуцированных ИВЗ, с которыми человечество может столкнуться в будущем, дальнейшие исследования эффективности и безопасности ингибиторов JAK могут иметь очень большое клиническое и теоретическое значение.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585–595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med.* 2021;385(7):628–639. doi: 10.1056/NEJMr1909094
- van Wesemael T, Huizinga TW, Toes REM, van der Woude D. From phenotype to pathophysiology – placing rheumatic diseases in an immunological perspective. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(3):E166–E167. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00369-6
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175–187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409–419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409–419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843–862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8–16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors

- in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
10. Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol*. 2021;51(7):1615-1627. doi: 10.1002/eji.202048922
 11. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(2):161-170. doi: 10.1056/NEJMra1202117
 12. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):133-145. doi: 10.1038/s41584-021-00726-8
 13. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet*. 2021;398(10302):803-816. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00438-4
 14. Liu C, Kieleyka J, Fleischmann R, Gadina M, O'Shea JJ. A decade of JAK inhibitors: What have we learned and what may be the future? *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(12):2166-2178. doi: 10.1002/art.41906
 15. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
 16. Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953-962. doi: 10.1093/rheumatology/key339
 17. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, Hegen M, Martin DA, Katkade V, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of *in vitro* cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537
 18. Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):865-875. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219012
 19. Kubo S, Nakayamada S, Sakata K, Kitanaga Y, Ma X, Lee S, et al. Janus kinase inhibitor baricitinib modulates human innate and adaptive immune system. *Front Immunol*. 2018;9:1510. doi: 10.3389/fimmu.2018.01510
 20. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, et al. The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2192-2198. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203756
 21. Moura RA, Fonseca JE. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:607725. doi: 10.3389/fmed.2020.607725
 22. Sornasse T, Sokolove J, McInnes I. Treatment with upadacitinib: Results in the normalization of key pathobiologic pathways in patients with rheumatoid arthritis [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/treatment-with-upadacitinib-results-in-the-normalization-of-key-pathobiologic-pathways-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/> (Accessed: 21st August 2020).
 23. Lent S, Sornasse T, Georgantas R, Sokolove J, McInnes I. Molecular analysis of the mode of action of upadacitinib in rheumatoid arthritis patients: Whole blood RNA expression data from the SELECT-NEXT study [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/molecular-analysis-of-the-mode-of-action-of-upadacitinib-in-rheumatoid-arthritis-patients-whole-blood-rna-expression-data-from-the-select-next-study> (Accessed: 21st August 2020).
 24. Sornasse T, Song IH, Radstake T, McInnes I. FRI0026. Proteomics analysis comparing the mode of action of upadacitinib and adalimumab head to head in RA identifies novel, discrete early immune pathway modulation in the SELECT-COMPARE phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:585-586. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1908
 25. 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
 26. Fragoulis GE, Brock J, Basu N, McInnes IB, Siebert S. The role for JAK inhibitors in the treatment of immune-mediated rheumatic and related conditions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):941-952. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.010
 27. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
 28. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):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 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
 29. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214-224. [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
 30. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Бариситиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
 31. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Перспективы применения упадациитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):532-543. [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
 32. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
 33. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
 34. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752
 35. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
 36. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.; IBD guidelines eDelphi consensus group. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the manage-

- ment of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484
37. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagege H, Peyrin-Biroulet L; French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):35-43. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.018
 38. Nwaogu A, Bond A, Smith PJ. Guideline review: Tofacitinib for adults with moderately to severely active ulcerative colitis – NICE guidance. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12(2):133-136. doi: 10.1136/flgastro-2020-101502
 39. Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, Doerner T, Dougados M, Fleischmann R, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A systematic literature research. *RMD Open*. 2020;6(3):e001374. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001374
 40. Reddy V, Cohen S. Role of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(3):300-306. doi: 10.1097/BOR.0000000000000792
 41. Tóth L, Juhász MF, Szabó L, Abada A, Kiss F, Hegyi P, et al. Janus kinase inhibitors improve disease activity and patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of 24,135 patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1246. doi: 10.3390/ijms23031246
 42. Strand V. RMD commentary, JAK kinase inhibitors: A preferred alternative to TNF inhibitors? *RMD Open*. 2021;7(1):e001565. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001565
 43. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
 44. Maassen JM, van Ouwkerk L, Allaart CF. Tapering of disease-modifying antirheumatic drugs: an overview for daily practice. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e659-e670.
 45. Kubo S, Yamaoka K, Amano K, Nagano S, Tohma S, Suematsu E, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A multicentre, observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1293-1301. doi: 10.1093/rheumatology/kyx068
 46. Pérez-Román DI, Ortiz-Haro AB, Ruiz-Medrano E, Contreras-Yáñez I, Pascual-Ramos V. Outcomes after rheumatoid arthritis patients complete their participation in a long-term observational study with tofacitinib combined with methotrexate: practical and ethical implications in vulnerable populations after tofacitinib discontinuation. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):599-606. doi: 10.1007/s00296-017-3910-3
 47. Mori S, Ueki Y. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: A prospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3391-3400. doi: 10.1007/s10067-019-04721-z
 48. Kaine J, Tesser J, DeMasi R, Takiya L, Wang L, Snyder M, et al. Efficacy of tofacitinib after temporary discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of data from open-label long-term extension studies. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3755
 49. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, Li Z, Xie L, Klar R, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: Results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171-178. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
 50. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Irazoque-Palazuelos F, Korkosz M, Diehl A, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): A randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e23-e34. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30005-0
 51. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Mysler E, Diehl A, Lukic T, et al. Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis: 24-week open-label phase results from a phase 3b/4 methotrexate withdrawal non-inferiority study (ORAL Shift). *RMD Open*. 2021;7(2):e001673. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001673
 52. Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сороцкая ВН, Жияев ЕВ, и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262-267. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV, et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262-267 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-262-267
 53. Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102902. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102902
 54. Keeling S, Maksymowych WP. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: A critical review of clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):701-715. doi: 10.1080/17446666X.2021.1925541
 55. Akkoc N, Khan MA. JAK inhibitors for axial spondyloarthritis: What does the future hold? *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(6):34. doi: 10.1007/s11926-021-01001-1
 56. Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2022;81(1):71-76. doi: 10.1007/s00393-020-00948-3
 57. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1340-1347. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
 58. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601
 59. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, 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):2108-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
 60. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
 61. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
 62. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021;7(3):e001838. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001838
 63. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(3):312-320. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218870
 64. Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Карпова ПЛ, Коротаева ТВ. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):268-275. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Karpova PL, Korotaeva TV. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya*

- Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):268-275 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2020-268-275
65. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):134-140. [Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):134-140 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-134-140
66. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
67. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, Raju A, Zwillich SH, Wallenstein GV, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1391-1403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328
68. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, Johnstone R, Gomez-Reino J, Eberhardt E, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res.* 2010;38:1213-1224. doi: 10.1177/147323001003800402
69. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory causes of pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:30. doi: 10.1007/s11926-016-0581-0
70. Lampa JB. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(3):101439. doi: 10.1016/j.berh.2019.101439
71. Pazmino S, Lovik A, Boonen A, de Cock D, Stouten V, Bertrand D, et al. The discordance between patient-reported and clinical. Biological outcomes could help in FUTURE future disease impact in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:484. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.4099
72. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: A current perspective. *Rheumatol Int.* 2016;36:685-695. doi: 10.1007/s00296-015-3415-x
73. Каратеев АЕ. Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):420-427. [Karateev AE. Problems of pain and quality of life in rheumatoid arthritis: Focus on baricitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):420-427. (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2020-420-427
74. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, Takeuchi T, Perkins EL, Fautrel B, et al. Achieving pain control in rheumatoid arthritis with baricitinib or adalimumab plus methotrexate: Results from the RA-BEAM trial. *J Clin Med.* 2019;8(6):831. doi: 10.3390/jcm8060831
75. Fautrel B, Kirkham B, Pope JE, Takeuchi T, Gaich C, Quebe A, et al. Effect of baricitinib and adalimumab in reducing pain and improving function in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity: Exploratory analyses from RA-BEAM. *J Clin Med.* 2019;8(9):1394. doi: 10.3390/jcm8091394
76. Ogdie A, de Vlam A, McInnes IB, Mease PJ, Baer P, Lukic T, et al. Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open.* 2020;6(1):e001042. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001042
77. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: mechanisms, metrology, and emerging targets — A focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag.* 2018;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215
78. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebe A, Knopp KL, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):278-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.008
79. Crispino N, Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):668-675.
80. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Лила АМ, Мазуров ВИ, и др. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):394-400. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Filatova ES, Lila AM, Mazurov VI, et al. Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):394-400. (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-394-400
81. Cook AD, Pobjoy J, Steidl S, Dürr M, Braine EL, Turner AL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a key mediator in experimental osteoarthritis pain and disease development. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R199. doi: 10.1186/ar4037
82. Lee KM, Prasad V, Achuthan A, Fleetwood AJ, Hamilton JA, Cook AD. Targeting GM-CSF for collagenase-induced osteoarthritis pain and disease in mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(4):486-491. doi: 10.1016/j.joca.2020.01.012
83. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):1885-1895. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
84. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):318-327 doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327.
85. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554-1573. e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.001
86. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):234-243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
87. Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory diseases: Is expectation the root of all headache? *Drugs.* 2020;80(12):1183-1201. doi: 10.1007/s40265-020-01349-1
88. Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S, Patel V, et al. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: A meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):779-788. doi: 10.1002/art.41580
89. Atzeni F, Popa CD, Nucera V, Nurmohamed MT. Safety of JAK inhibitors: Focus on cardiovascular and thromboembolic events. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Feb 17:1-12. doi: 10.1080/1744666X.2022.2039630
90. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003
91. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):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):452-461 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461

92. Gómez-Arias PJ, Gómez-García F, Hernández-Parada J, Montilla-López AM, Ruano J, Parra-Peralbo E. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in type I interferon-mediated monogenic autoinflammatory disorders: A scoping review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):733-750. doi: 10.1007/s13555-021-00517-9
93. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, Gerfaud-Valentin M, Kerever S, Sève P. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102390. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102390
94. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
95. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-231. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
96. Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Carlucci PM, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2021;12(1):3391. doi: 10.1038/s41467-021-23361-z
97. You H, Zhang G, Wang Q, Zhang S, Zhao J, Tian X, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: The experience from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1441-1443. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215455
98. Chen YL, Liu LX, Huang Q, Li XY, Hong XP, Liu DZ. Case report: Reversal of long-standing refractory diffuse non-scarring alopecia due to systemic lupus erythematosus following treatment with tofacitinib. *Front Immunol*. 2021;12:654376. doi: 10.3389/fimmu.2021.654376
99. Bonnardeaux E, Dutz JP. Oral tofacitinib citrate for recalcitrant cutaneous lupus. *JAAD Case Rep*. 2021;20:61-64. doi: 10.1016/j.jder.2021.09.030
100. Landon-Cardinal O, Guillaume-Jugnot P, Bolko L, Toquet S, Rigolet A, Hervier B, et al. JAK inhibitors: A promising molecular-targeted therapy in dermatomyositis [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/jak-inhibitors-a-promising-molecular-targeted-therapy-in-dermatomyositis> (Accessed: 9th March 2022).
101. Paik JJ, Casciola-Rosen L, Shin JY, Albayda J, Tiniakou E, Leung DG, et al. Study of tofacitinib in refractory dermatomyositis: An open-label pilot study of ten patients. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):858-865. doi: 10.1002/art.41602
102. Papadopoulou C, Hong Y, Omoiyinmi E, Brogan PA, Eleftheriou D. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain*. 2019;142(3):e8. doi: 10.1093/brain/awz005
103. Le Voyer T, Gitiaux C, Authier FJ, Bodemer C, Melki I, Quartier P, et al. JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: A monocentric retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5801-5808. doi: 10.1093/rheumatology/keab116
104. Kim H, Dill S, O'Brien M, Vian L, Li X, Manukyan M, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 25;annrheumdis-2020-218690. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218690
105. Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, Kuehn HS, Kim H, Jung L, et al. Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain*. 2019;142(11):e59. doi: 10.1093/brain/awz293
106. Yu Z, Wang L, Quan M, Zhang T, Song H. Successful management with Janus kinase inhibitor tofacitinib in refractory juvenile dermatomyositis: A pilot study and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1700-1707. doi: 10.1093/rheumatology/keaa558
107. Ding Y, Huang B, Wang Y, Hou J, Chi Y, Zhou Z, Li J. Janus kinase inhibitor significantly improved rash and muscle strength in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(4):543-545. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218582
108. Kuwabara S, Tanimura S, Matsumoto S, Nakamura H, Horita T. Successful remission with tofacitinib in a patient with refractory Takayasu arteritis complicated by ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1125-1126. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216606
109. Zhu KJ, Yang PD, Xu Q. Tofacitinib treatment of refractory cutaneous leukocytoclastic vasculitis: A case report. *Front Immunol*. 2021;12:695768. doi: 10.3389/fimmu.2021.695768
110. You H, Xu D, Hou Y, Zhou J, Wang Q, Li M, et al. Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2472-2477. doi: 10.1093/rheumatology/keaa613
111. Karalilova RV, Batalov ZA, Sapundzhieva TL, Matucci-Cerinic M, Batalov AZ. Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound. *Rheumatol Int*. 2021;41(10):1743-1753. doi: 10.1007/s00296-021-04956-7
112. Komai T, Shoda H, Hanata N, Fujio K. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(6):505-506. doi: 10.1080/03009742.2017.1387673
113. Meshkov AD, Novikov PI, Zhilyaev EV, Ilevsky IDJ, Moiseev SV. Tofacitinib in steroid-dependent relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):e72. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213554
114. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, Galan A, King B. Tofacitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2540-2546. doi: 10.1056/NEJMoa1805958
115. Rimar D, Alpert A, Starosvetsky E, Rosner I, Slobodin G, Rozenbaum M, et al. Tofacitinib for polyarteritis nodosa: A tailored therapy. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2214-2216. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209330
116. Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):406-413. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.002
117. Chapman S, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part II. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):414-422. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.873
118. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
119. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
120. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
121. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезни 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):537-550. [Nasonov EL. Coronavirus disease (COVID-19): Contribution of rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):537-550 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200799
122. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
123. Wang Y, Perlman S. COVID-19: Inflammatory profile. *Annu Rev Med*. 2022;73:65-80. doi: 10.1146/annurev-med-042220-012417
124. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
125. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infec-

- tion: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301
126. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):259-268. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
 127. Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, et al. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci*. 2020;258:118167. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118167
 128. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
 129. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e447-e459. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00062-X
 130. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
 131. Fagni F, Simon D, Tascilar K, Schoenau V, Sticherling M, Neurath MF, et al. COVID-19 and immune-mediated inflammatory diseases: Effect of disease and treatment on COVID-19 outcomes and vaccine responses. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e724-e736. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00247-2
 132. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al.; Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697
 133. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
 134. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
 135. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3
 136. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Kuai R, Piruzeli MLB, et al. Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: Results of a randomized, placebo-controlled trial. *Medrxiv*. 2021.10.11.21263897. doi: 10.1101/2021.10.11.21263897
 137. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, et al. Use of baricitinib in patients with moderate to severe coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1247-1250. doi: 10.1093/cid/ciaa879
 138. Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuet JM, Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):399-407. doi: 10.1093/rheumatology/keaa587
 139. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;81(2):318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 140. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020;81(4):647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052
 141. Abizanda P, Calbo Mayo JM, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, Tabernero Sahuquillo MT, et al. Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(10):2752-2758. doi: 10.1111/jgs.17357
 142. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, Vella A, De Sanctis F, Canè S, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6409-6416. doi: 10.1172/JCI141772
 143. Rosas J, Liaño FP, Cantó ML, Barea JMC, Beser AR, Rabasa JTA, et al.; COVID19-HMB Group. Experience with the use of baricitinib and tocilizumab monotherapy or combined, in patients with interstitial pneumonia secondary to coronavirus COVID19: A real-world study. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;18(3):150-156. doi: 10.1016/j.reuma.2020.10.009
 144. Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M, Youhanna S, Richardson P, Ottaviani S, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv*. 2021;7(1):eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724
 145. Pérez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Aguirre-García GM, Espinosa-Mora J, Lecona-García JD, Flores-Pérez RO, et al. Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: A retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(5):787-793. doi: 10.1016/j.jmii.2021.05.009
 146. Masiá M, Padilla S, García JA, García-Abellán J, Navarro A, Guillén L, et al. Impact of the addition of baricitinib to standard of care including tocilizumab and corticosteroids on mortality and safety in severe COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:749657. doi: 10.3389/fmed.2021.749657
 147. Melikhov O, Kruglova T, Lytkina K, Melkonyan G, Prokhorovich E, Putman G, et al. Use of Janus kinase inhibitors in COVID-19: A prospective observational series in 522 individuals. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1245-1246. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220049
 148. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al.; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643
 149. Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, Chipurik M, Semikova P, Semenets V, et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;69:102039. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102039
 150. Hayek ME, Mansour M, Ndetan H, Burkes Q, Corkern R, Dulli A, et al. Anti-inflammatory treatment of COVID-19 pneumonia with tofacitinib alone or in combination with dexamethasone is safe and possibly superior to dexamethasone as a single agent in a predominantly African American cohort. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;5(3):605-613. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.007
 151. Singh PK, Lalwani LK, Govindagoudar MB, Aggarwal R, Chaudhry D, Kumar P, et al. Tofacitinib associated with reduced intubation rates in the management of severe COVID-19 pneumonia: A preliminary experience. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(10):1108-1112. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23964
 152. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазу́ров ВИ, Бело́в БС, Кара́теев АЕ, Ду́бинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*.

- 2021;59(3):239-254 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
153. Насонов ЕЛ, Белов БС, Ли́ла АМ, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666-675. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
 154. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, Dand N, Yiu ZZN, Yates M, et al.; Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection (PsoProtect); the Secure Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD); and the COVID-19 Global Rheumatology Alliance; Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection (PsoProtect); the Secure Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD); and the COVID-19 Global Rheumatology Alliance (GRA). Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2129639. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29639
 155. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
 156. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
 157. Dernoncourt A, Schmidt J, Duhaut P, Liabeuf S, Gras-Champel V, Masmoudi K, et al. COVID-19 in DMARD-treated patients with inflammatory rheumatic diseases: Insights from an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022;36(1):199-209. doi: 10.1111/fcp.12695
 158. Seror R, Camus M, Salmon JH, Roux C, Dernis E, Basch A, et al. Do JAK inhibitors affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SFR Registry. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e8-e11. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00314-3
 159. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687-695. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
 160. Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsa WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: Results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):102. doi: 10.1186/s13075-019-1883-1
 161. Белов БС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21-31. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):21-31. (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2022-21-31
 162. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398
 163. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1538-1551. doi: 10.1002/art.40149
 164. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: The November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb 23;annrheumdis-2021-222006. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006
 165. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596
 166. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1093-1107. doi: 10.1002/art.41734
 167. McInnes IB, Szekanecz Z, McGonagle D, Maksymowych WP, Pfeil A, Lippe R, et al. A review of JAK-STAT signalling in the pathogenesis of spondyloarthritis and the role of JAK inhibition. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 20;keab740. doi: 10.1093/rheumatology/keab740
 168. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207-214. doi: 10.1097/BOR
 169. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. paradoxical. The yin-yang of TNF and type I interferon. *Front Immunol*. 2018;9:2746. doi: 10.3389/fimmu.2018.02746
 170. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4
 171. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8
 172. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 173. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
 174. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-1563. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2
 175. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al.; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927

176. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan 13;annrheumdis-2021-221915. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221915
177. Winthrop KL, Cohen DB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: The theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Mar 22;1-4. doi: 10.1038/s41584-022-00767-7
178. Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, Strnad J, Zupa-Fernandez A, Catlett IM, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med.* 2019;11(502):eaaw1736. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw1736
179. Li H, Tsokos GC. IL-23/IL-17 axis in inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(1):31-45. doi: 10.1007/s12016-020-08823-4
180. Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccia F, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview. *Front Immunol.* 2021;12:637829. doi: 10.3389/fimmu.2021.637829
181. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1313-1321. doi: 10.1056/NEJMoa1806382
182. Mease PJ, Deodhar AA, van der Heijde D, Behrens F, Kivitz AJ, Neal J, et al. Efficacy and safety of selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in a phase II trial in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar 3;annrheumdis-2021-221664. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221664
183. Blunt MD, Koehrer S, Dobson RC, Larrayoz M, Wilmore S, Hayman A, et al. The dual Syk/JAK inhibitor cerdulatinib antagonizes B-cell receptor and microenvironmental signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2017;23(9):2313-2324. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1662
184. Deng GM, Kyttaris VC, Tsokos GC. Targeting Syk in autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2016;7:78. doi: 10.3389/fimmu.2016.0078
185. Menet CJ. A dual inhibition, a better solution: Development of a JAK1/TYK2 inhibitor. *J Med Chem.* 2018;61(19):8594-8596. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01397

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

Коротаяева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>