

Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы

Е.А. Насонов✉

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

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

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, цитокины, ингибиторы Янус-киназы, COVID-19

Для цитирования: Насонов Е.А. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы. Терапевтический архив. 2022;94(5):605–609. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201501

EDITORIAL ARTICLE

Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases

Evgeny L. Nasonov✉

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Despite great advances in the diagnosis and treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases, which have led to a significant improvement in the prognosis in many patients, the fundamental medical problems of this pathology – the restoration of the quality of life and the reduction of mortality to the population level – are far from being resolved. This served as a stimulus for the study of new approaches to the pharmacotherapy of IVRD, one of which is associated with the use of low molecular weight chemically synthesized drugs that inhibit intracellular "signaling" molecules – Janus kinase. Modern advances regarding the use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases and COVID-19 are considered.

Keywords: immunoinflammatory rheumatic diseases, cytokines, Janus kinase inhibitors, COVID-19

For citation: Nasonov EL. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):605–609. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201501

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), которые на основе ведущих механизмов патогенеза условно подразделяются на аутоиммунные и аутовоспалительные [1, 2], характеризуются хроническим, прогрессирующим течением, обычно поражают лиц детского, молодого и среднего возраста, их частота в популяции колеблется от 3 до 7%. В спектре ИВЗ особое место занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), к универсальным характеристикам ИВРЗ можно отнести генетическую предрасположенность, определяющую «чувствительность» к факторам внешней среды (вирусные инфекции, курение, пародонтоз, ожирение, биомеханический и психический стрессы) и нарушению процессов иммунорегуляции и воспаления; неконтролируемый «провоспалительный» иммунопатологический процесс, определяющий эффективность противовоспалительной терапии и характеризующийся уникальным «цитокиновым» автографом для каждой нозологической формы; высокую частоту коморбидной патологии, связанной с неконтролируемым воспалением и включающей интеркуррентные вирусные и бактериальные

инфекции, раннее ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов и патологии миокарда, остеопоротические переломы костей скелета и саркопения, поражение нервной системы, проявляющееся депрессией, усталостью, нарушением восприятия боли; ухудшение качества и сокращение продолжительности жизни [3, 4].

Расшифровка механизмов патогенеза ИВРЗ послужила основой для разработки широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (мАТ) или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов 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 (Janus kinase – JAK) [8, 9] которые в 2022 г. отмечают 10-летний юбилей [10]. Материалы, касающиеся молекулярных механизмов действия этих препаратов, заключающихся в обратимой и селективной ингибиции различных изоформ JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и tyrosine kinase 2 – TYK2), суммированы

Информация об авторе / Information about the author

✉ Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ Evgeny L. Nasonov. E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Таблица 1. Общая характеристика ингибиторов JAK, зарегистрированных в России [13–16]

Table 1. General characteristics of JAK inhibitors registered in Russia [13–16]

	Упадацитиниб (Rinvoq)	Тофацитиниб (Xeljanz)	Барицитиниб (Olumiant)
Ингибция JAK	JAK1	JAK1>JAK3>JAK2	JAK1=JAK2
Доза	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	2 мг 1 раз в день
Зарегистрированные показания	РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит	РА, псориатический артрит (ювенильный псориатический артрит >2 лет), язвенный колит, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (>2 лет)	РА, атопический дерматит, COVID-19
Клинические рекомендации	РА, псориатический артрит	РА, псориатический артрит	РА

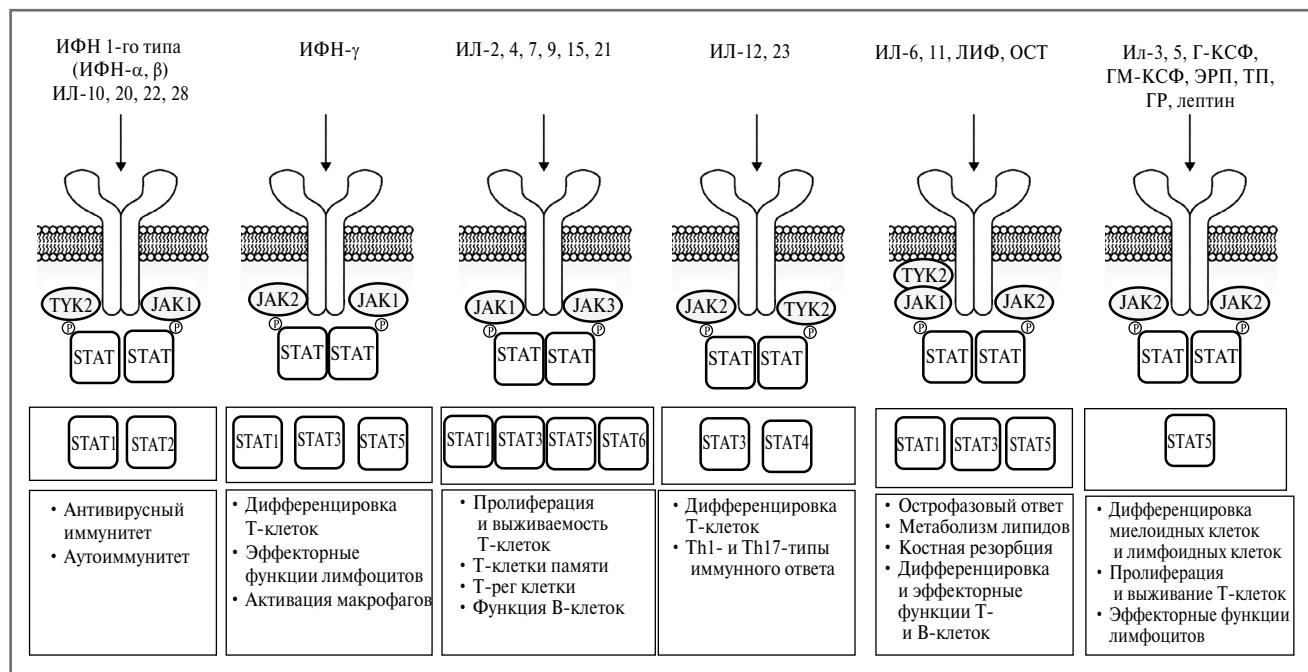


Рис. 1. Сигнальный путь JAK-STAT и селективность ингибиторов JAK.

Fig. 1. JAK-STAT signaling pathway and selectivity of JAK inhibitors.

в серии обзоров [8–11]. Класс-специфическими фармакологическими характеристиками ингибиторов JAK являются быстрое развитие и прекращение противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов после назначения и отмены препаратов. Следует особо подчеркнуть, что, хотя сигнализация нескольких патогенетически значимых при ИВЗ цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-1α/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 (рис. 1).

Иммуновоспалительные ревматические заболевания

В ревматологии ингибиторы JAK классифицируются как «таргетные» синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [12]. Их внедрение в клиническую практику существенно расширило возможности фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), а в последующем и других ИВЗ [9, 11]. Общая характеристика ингибиторов JAK суммирована в табл. 1.

В настоящее время ингибиторы JAK (наряду с ГИБП) включены в международные и национальные рекомендации по лечению РА [17, 18], псориатического артрита (тофацитиниб, упадацитиниб) [19] и язвенного колита (тофацитиниб) [20].

Хотя сравнительных рандомизированных контролируемых исследований, касающихся сравнений ингибиторов JAK при РА, не проводилось, данные метаанализов свидетельствуют об их сходных эффективности и безопасности при раннем и развернутом РА (в комбинации с метотрексатом), не уступающих ингибиторам ФНО-α (адалimumаб), в виде монотерапии, замедлении прогрессирования деструкции суставов, преодолении резистентности к одному или нескольким ГИБП с различными механизмами действия [13–16, 21]. Ингибиторы JAK (тофацитиниб и упадацитиниб) обладают сходной эффективностью с ГИБП, используемыми для лечения псориатического артрита (мАТ к ФНО-α, ИЛ-17 и 23) [22] и спондилоартритом (мАТ к ФНО-α и ИЛ-17) [23].

Ингибиторы JAK характеризуются благоприятным профилем безопасности. Большинство нежелательных лекарственных реакций (НЛР) предсказуемо, так как связано с блокированием «JAK-зависимой» физиологической регуля-

ции иммунитета и гомеостаза [24, 25]. Поскольку ингибиторы JAK подавляют эффекты цитокинов, принимающих участие в противоинфекционном иммунитете, развитие инфекционных осложнений (верхние дыхательные пути, мочеполовая система и желудочно-кишечный тракт) относится к числу наиболее частых НЛР. Однако инфекционные осложнения в большинстве случаев не тяжелые и не приводят к прерыванию лечения. Частота тяжелых инфекций, в том числе оппортунистических (туберкулез, грибковые инфекции, пневмоцистная пневмония), 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 метотрексата. Поскольку JAK2 регулирует сигнализацию цитокинов и факторов роста, участвующих в пролиферации и выживаемости гемопоэтических клеток, ингибция JAK2, характерная для барицитиниба, ассоциируется с развитием гематологических нарушений (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). 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 контролируемых исследований, не нашли подтверждения в последующих мета-анализах этих исследований [26]. В то же время материалы длительного лечения тофацитинибом ($n=1455$) пациентов с РА (ORAL Surveillance) [27] и данные регистра STAR-RA (Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis), включающего 102 263 пациента [28], свидетельствуют об умеренном нарастании частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получавших тофацитиниб, а по данным исследования ORAL Surveillance, кроме того, частоты злокачественных новообразований и тяжелых НЛР по сравнению с пациентами, лечеными ингибиторами ФНО- α . Поэтому лечение ингибиторами JAK следует проводить с особой осторожностью у пациентов старше 60 лет и имеющих факторы риска кардиоваскулярных осложнений.

Другие ИВЗ

Новое направление применения ингибиторов JAK связано с группой заболеваний и синдромов, определяющихся как интерферопатии 1-го типа, которые подразделяются на моногенные и полигенные (спорадические). Напомним, что интерферон (ИФН) 1-го типа (ИФН- α и β) – «провоспалительные» цитокины, обладающие противовирусной активностью и многообразными гематологическими и иммунными эффектами, сигнализация которых опосредуется JAK1/TYK2 [29, 30]. Получены данные об эффективности ингибиторов JAK у пациентов с моногенными интерферопатиями 1-го типа [31], при системной красной волчанке, дерматомиозите, гигантоклеточном артериите, синдроме Шегрена, системной склеродермии, которые рассматриваются как спорадические интерферопатии 1-го типа [32], а также при различных иммуновоспалительных дерматологических заболеваниях [33, 34].

Коронавирусная болезнь – 2019

Пандемия коронавирусной болезни – 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, в первую очередь ИВРЗ [35, 36]. Хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением

и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов развиваются тяжелая пневмония, реже – острый респираторный дистресс-синдром, коагулопатия и потенциально летальная мультиорганная недостаточность [37]. Эти осложнения рассматриваются как проявления COVID-19-ассоциированного гиперовоспалительного синдрома (цитокиновый шторм), в определенной степени напоминающего синдром активации макрофагов при ИВРЗ [38]. Увеличение синтеза ФНО- α , ИЛ-1, 18 и JAK-зависимых цитокинов (ИЛ-6, ИФН- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ) коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [39]. Это послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения ИВРЗ, к которым относятся глюкокортикоиды, ГИБП (в первую очередь МАТ к ИЛ-6 и 1) и ингибиторы JAK [40]. Кроме того, данные биоинформатики (искусственный интеллект) и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что барицитиниб может обладать дополнительным антивирусным механизмом действия 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 SARS-CoV-2 [41]. Эффективность барицитиниба у пациентов с COVID-19, проявляющаяся в более быстрой положительной динамике маркеров воспаления, улучшении респираторного статуса, снижении потребности в искусственной вентиляции легких и летальности, продемонстрирована в 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и большой серии наблюдательных исследований [42]. Эффективность терапии барицитинибом не зависела от сопутствующего применения глюкокортикоидов и противовирусного препарата ремдесивир (Remdesivir). Частота НЛР у пациентов, получавших барицитиниб, не отличалась от плацебо, включая частоту развития венозных тромбозов. Сходные данные получены и при лечении тофацитинибом, хотя этот препарат не обладает противовирусной активностью.

Другой аспект применения ингибиторов JAK в период пандемии COVID-19 связан с потенциальным риском инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и влиянием на течение и исходы у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19 [43–45]. Противовоспалительная терапия, в том числе и ингибиторами JAK, потенциально может оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на течение COVID-19 [40]. С одной стороны, подавляя противовирусный иммунитет, ингибиторы JAK могут способствовать персистенции и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19, с другой – их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирусиндуцированного воспаления. Материалы, касающиеся эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ, получающих лечение ингибиторами JAK, свидетельствуют об удовлетворительном эффекте вакцинации [46]. По мнению большинства исследователей, польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЛР и недостаточной эффективностью, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 [44, 47].

Заключение

Ингибиторы JAK – новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, уникальный механизм действия которых связан с обратимым

подавлением сигнализации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, обеспечивает быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах ИВЗ за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний [9, 10, 12, 13]. Ингибиторы JAK как класс препаратов могут иметь потенциальные преимущества по сравнению с ГИБП. ГИБП блокируют только один «провоспалительный» цитокин, патогенетическое значение которого при различных субтипах заболеваний и на разных стадиях иммунопатологического процесса может существенно различаться [48] и непредсказуемо влиять на продукцию других «провоспалительных» или «антивоспалительных» цитокинов. С этим может быть связана недостаточная эффективность терапии или развитие НЛР, в том числе «парадоксальных», на фоне лечения ГИБП, например, псориаза [49]. Следует принимать во внимание и иммуногенность ГИБП, индуцирующих синтез антилекарственных антител, которые могут приводить к «вторичной» неэффективности ГИБП [50]. Важным достоинством ингибиторов JAK является таблетированная форма препаратов, способствующая лучшей приверженности лечению по сравнению с парентеральным введением ГИБП, которые, кроме того, требуют особых

условий транспортировки и хранения. Наконец, ингибиторы JAK представляют собой химически синтезированные субстанции, что в перспективе может привести к существенному снижению стоимости терапии, по крайней мере сравнимому с биоаналогами ГИБП.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания
 ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
 ИЛ – интерлейкин
 ИФН – интерферон

МАТ – моноклональные антитела
 НЛР – нежелательные лекарственные реакции
 РА – ревматоидный артрит
 ФНО-α – фактор некроза опухоли α
 JAK (Janus kinase) – Янус-киназа

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, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-95. 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):628-39. DOI:10.1056/NEJMra1909094
- 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):E166-7. 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):175-87. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-19 (in Russian)]. 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):443-8. DOI:10.1038/nrrheum.2017.95
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. DOI:10.1038/nrd.2017.201
- Насонов Е.Л., Лила А.М. 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 immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1615-27. DOI:10.1002/eji.202048922
- Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayama S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):133-45. DOI:10.1038/s41584-021-00726-8
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204317
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лила А.М. 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). *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):62-79 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):214-24 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (Part II). *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):214-24 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-214-224
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(3):304-16 [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):304-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-304-316
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Перспективы применения упадациитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):532-43 [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5):532-43 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-532-543

17. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, 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):685-99. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216655
18. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108-23. DOI:10.1002/art.41752
19. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-12. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217159
20. 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):133-6. DOI:10.1136/flgastro-2020-101502
21. Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, 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
22. Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, et al. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(10):102902. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102902
23. Keeling S, Maksymowych WP. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(7):701-15. DOI:10.1080/1744666X.2021.1925541
24. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):234-43. DOI:10.1038/nrrheum.2017.23
25. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, 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
26. Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):779-88. DOI:10.1002/art.41580
27. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-26. DOI:10.1056/NEJMoa2109927
28. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, et al. 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;annrheumdis-2021-221915. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221915
29. 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
30. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
31. Gómez-Arias PJ, Gómez-García F, Hernández-Parada J, et al. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Type I Interferon-Mediated Monogenic Autoinflammatory Disorders: A Scoping Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(3):733-50. DOI:10.1007/s13555-021-00517-9
32. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1662-75. DOI:10.1093/rheumatology/kew431
33. 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):406-13. DOI:10.1016/j.jaad.2021.07.002
34. Chapman S, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part II. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(2):414-22. DOI:10.1016/j.jaad.2021.06.873
35. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):123-32 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-123-132
36. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезни 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):537-50 [Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(5):537-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.05.200799
37. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255-73. DOI:10.1056/NEJMra2026131
38. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(5):259-68. DOI:10.1038/nrrheum.2015.179
39. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, 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):1233-44. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30404-5
40. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e447-59. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00062-X
41. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, 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
42. Florescu DF, Kalil AC. Janus Kinase inhibitors for the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27(5):493-6. DOI:10.1097/MCC.0000000000000869
43. Fagni F, Simon D, Tascilar K, 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):e724-36. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00247-2
44. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):239-54 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):239-54 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-239-254
45. Насонов Е.Л., Белов Б.С., Лила А.М., 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):666-75 [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, 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. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):666-75 (in Russian)].
46. Seror R, Camus M, Salmon JH, 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
47. Белов Б.С., Лила А.М., Насонов Е.Л. 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. *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):21-31 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-21-31
48. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):207-14. DOI:10.1097/BOR
49. 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
50. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU