

Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Расшифровка иммунопатогенеза, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечения аутоиммунных заболеваний человека относятся к числу приоритетных направлений медицины XXI в. Особенно широко аутоиммунная патология представлена при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител, синдром Шегрена, идиопатические воспалительные миопатии и некоторые другие. Расшифровка механизмов патогенеза ИВРЗ создала предпосылки для совершенствования фармакотерапии, что в перспективе должно привести к кардинальному улучшению прогноза при этих заболеваниях. В обзоре обсуждаются новые подходы к фармакотерапии ИВРЗ, связанные с ингибированием фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-23, перспективы применения ингибиторов Янус-киназы, в зависимости от преобладающих механизмов патогенеза – аутоиммунитета или аутовоспаления.

Ключевые слова: аутоиммунитет, аутовоспаление, моноклональные антитела, ингибиторы Янус-киназы.

Для цитирования: Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Терапевтический архив. 2019; 91 (8): 98–107. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000406

New directions of pharmacotherapy of immune-inflammatory rheumatic diseases

E.L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deciphering immunopathogenesis, expanding the scope of diagnostics and developing new methods for treating human autoimmune diseases are among the priority areas of XXI century medicine. Particularly widely autoimmune pathology is presented in immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD), such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, systemic vasculitis associated with the synthesis of antineutrophilic cytoplasmic antibodies, Sjogren's syndrome, idiopathic inflammatory myopathies and other other types of others. Deciphering the pathogenesis mechanisms of IIRD created the prerequisites for improving pharmacotherapy, which in the future should lead to a dramatic improvement in the prognosis for these diseases. The review discusses new approaches to IIRD pharmacotherapy associated with the inhibition of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-17, IL-23, and the prospects for using Janus kinase inhibitors, depending on the prevailing pathogenesis mechanisms – autoimmunity or autoinflammation.

Key words: autoimmunity, autoinflammation, monoclonal antibodies, Janus kinase inhibitors.

For citation: E.L. Nasonov. New directions of pharmacotherapy of immune-inflammatory rheumatic diseases. Therapeutic Archive. 2019; 91 (8): 98–107. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000406

анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АС – анкилозирующий спондилит
АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам
БАРИ – барицитиниб
БЛМ – белимумаб
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – гено-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ГКА – гигантоклеточный артериит
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДК – дендритные клетки
ДМ – дерматомиозит
ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон
ММП – матриксные металлопротеиназы
МТ – метотрексат
НЛР – нежелательные лекарственные реакции
ПсА – псориатический артрит
РА – ревматоидный артрит
РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
РПМ – ревматическая полимиалгия
РТМ – ритуксимаб
САР – сарилумаб
СВ – системные васкулиты
СКВ – системная красная волчанка
ССД – системная склеродермия
СШ – синдром Шегрена
ТОФА – тофацитиниб
ТЦЗ – тоцилизумаб
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
JAK – Янус-киназы

Расшифровка иммунопатогенеза, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечения аутоиммунных заболеваний человека относится к числу

приоритетных направлений медицины XXI в. [1, 2]. Особенно широко аутоиммунная патология представлена при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

(ИВРЗ), таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и некоторые другие. Существенный прорыв в лечении ИВРЗ достигнут в середине XX в. и связан с широким внедрением глюкокортикоидной (ГК) и цитостатической терапии. Однако у многих пациентов терапия ГК и цитостатиками недостаточно эффективна и сопровождается развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Это явилось мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению ИВРЗ [3–5].

Фундаментальный механизм аутоиммунитета при ИВРЗ связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным антигенам и представляет собой комплексный, мультифакториальный хронический воспалительный процесс, в котором активное участие принимают Т- и В-клетки, другие клетки иммунной системы, цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, а также сигнальные молекулы, регулирующие синтез медиаторов воспаления и функцию клеток иммунной системы [6, 7].

Наиболее ярким прототипом ИВРЗ является РА, характеризующийся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний (атеросклеротическое поражение сосудов и др.), связанных с хроническим воспалением [8, 9]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [8, 10]. В течение последней декады, благодаря расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза РА, для лечения этого заболевания разработаны (и продолжают разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; моноклональные антитела и рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов) и новые синтетические препараты (так называемые «малые молекулы»), интерферирующие с внутриклеточными сигнальными белками, регулирующими синтез медиаторов воспаления [2, 11]. Наряду с разработкой новых лекарственных препаратов, совершенствуется стратегия фармакотерапии РА и других ИВРЗ, сформулированная в рамках концепции «Лечение до достижения цели» (Treat To Target). Она базируется на ранней диагностике, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а при необходимости – ГИБП, начиная с дебюта болезни («окно возможности») [12, 13] и даже на «преклинической» стадии в рамках вторичной профилактики этого заболевания.

Характеристика основных инновационных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии для лечения ИВРЗ или находящихся на разных стадиях контролируемых клинических исследований, представлена в **таблице**.

Сведения об авторе / контактная информация:

Насонов Евгений Львович – д.м.н., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: nasonov@irramn.ru

Ингибиторы фактора некроза опухоли-α

Препараты, ингибирующие фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), используются для лечения РА и других ИВЗ в течение многих лет и фактически являются родоначальниками направления терапии, связанного с применением ГИБП при этих заболеваниях [14]. Ингибиторы ФНО-α оказывают многообразные эффекты на ревматоидное воспаление: подавление активации стромальных клеток, «выживаемости» воспалительных клеток, синтеза воспалительных медиаторов (цитокины, хемокины, липидные молекулы), матриксных металлопротеиназ (ММП), ангиогенеза (активация эндотелиальных клеток, неоваскуляризация, экспрессия клеточных молекул адгезии), лимфоангиогенеза, костного метаболизма (остеокласт-опосредованная костная резорбция), «гиперноцицепции» (центральная и периферическая сенситизация нейронов и др.), нормализация функции Т-регуляторных клеток (T_{рег}) [15]. В то же время необходимо принимать во внимание важнейшие гомеостатические функции ФНО-α – защиту от экзогенных и эндогенных патогенов, участие в органогенезе и лимфогенезе, регенерации тканей (нервная и хрящевая ткани, ремоделирование кардиомиоцитов и др.), подавление туморогенеза, иммунорегуляция (десенситизация макрофагов, апоптоз «воспалительных» клеток). Очевидно, что подавление гомеостатических эффектов ФНО-α может привести к развитию характерных для ингибиторов ФНО-α НЛР: инфекционных осложнений (в том числе оппортунистических инфекций), реактивации туберкулезной инфекции, индукции аутоиммунных реакций (волчаночно-подобный синдром, демиелинизация, псориаз, саркоидоз), увеличения риска злокачественных новообразований, в первую очередь лимфопролиферативных опухолей [16]. Рациональная стратегия, направленная на повышение эффективности фармакотерапии ингибиторами ФНО-α (как и других ГИБП), в первую очередь связана с их комбинацией с метотрексатом (МТ), обладающим синергическими механизмами действия с этими препаратами и подавляющим их иммуногенность (синтез антилекарственных антител) [17].

Ингибиторы интерлейкина-6

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИВРЗ, большое внимание уделяется изучению роли интерлейкина-6 (ИЛ-6) [18, 19]. Внедрение в клиническую практику в 2010 г. моноклональных антител, ингибирующих активность этого цитокина (тоцилизумаб), наряду с применением ингибиторов ФНО-α, относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI в. [19]. Напомним, что ИЛ-6 – мультифункциональный (плейотропный) цитокин, который синтезируется иммунными и стромальными клетками, биологические эффекты которого определяются его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию клеток. ИЛ-6 функционирует как аутокринный, паракринный и эндокринный «регулятор» разнообразных «нормальных» и «патологических» биологических процессов, которые условно можно подразделить на «иммуновоспалительные» и системные. К «иммуновоспалительным» эффектам относят регуляцию острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка), дифференцировку «иммунных» клеток, участвующих в инфекционном иммунитете (в том числе защите от туберкулезной инфекции), активацию Th (helper) 17 клеток и Т-фолликулярных клеток, подавление образования T_{рег} клеток, синтез антител В-клетками (в комбинации с ИЛ-21),

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ИВРЗ

Препарат	Структура	Механизм	Аутоиммунные заболевания (зарегистрированные и потенциальные показания)	Аутовоспалительные заболевания (зарегистрированные и потенциальные показания)
<i>Ингибиторы ИЛ-6</i> • Тоцилизумаб • Сарилумаб	Моноклональные антитела к ИЛ-6 рецепторам	Связывание с растворимой и мембранной формой ИЛ-6Р	РА, ЮИА, ГКА, синдром высвобождения цитокинов (CAR T-cell, ингибция «иммунных контрольных точек»), ССД	Системный ЮИА, синдром TRAPS
<i>Ингибиторы ИЛ-1</i> • Канакинумаб	Моноклональные антитела к ИЛ-1 β	Блокирование связывания ИЛ-1 β с ИЛ-1Р1	Субтип РА	CAPS, FMF, MKD/HIDS, TRAPS, системный ЮИА, болезнь Стилла взрослых, предотвращение кардиоваскулярных осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов
<i>Ингибиторы ИЛ-18</i> • Тадекиниг альфа	Рекомбинантный ИЛ-18-связывающий белок человека	Ингибирование функции ИЛ-18	Нет данных	NLRC4, синдром активации макрофагов, гемофагоцитарный синдром, связанный с дефицитом XIAP
<i>Ингибиторы ФНО-α</i> • этанерцепт (ЭТЦ) • инфликсимаб (ИНФ), • адалимумаб (АДА), • цертолизумаб пегол (ЦЗП), • голимумаб (ГЛМ)	Рекомбинантный белок ФНОР2 и Fc IgG Моноклональные антитела к ФНО α	Предотвращение связывания ФНО рецепторами Нейтрализация растворимого и мембранного ФНО	РА, АС, псориаз, ПсА, ЮИА РА, АС, псориаз, ПсА, ЮИА, ВЗК, передний увеит	MKD/HIDSS, TRAPS, системный ЮИА, болезнь Стилла взрослых
<i>Анти-В-клеточная терапия</i> • Ритуксимаб (РТМ)	Моноклональные антитела к CD20	Деплеция CD20 В-клеток	РА, СКВ, АНЦА-васкулиты, ССД, СШ, ИВМ, вульгарная пузырчатка	Нет данных
<i>Ингибиторы ко-стимуляции Т-клеток</i> • Абатацепт (АБЦ)	Рекомбинантный белок CTLA 4 и Fc IgG	Блокирование активации CD4+ Т-клеток	РА, псориаз, ПсА, СКВ, ССД	«Гаплонедостаточность» CTLA4?
<i>Ингибиторы ИЛ-12/23</i> • Устекинумаб	Моноклональные антитела к р40 ИЛ-12 и ИЛ-23	Предотвращение связывания ИЛ-12 и ИЛ-23 с рецепторами	Псориаз, ПсА, АС, СКВ? ГКА?	Нет данных
<i>Ингибиторы ИЛ-17</i> • Канакинумаб	Моноклональные антитела к ИЛ-17А	Предотвращение связывания ИЛ-17 с рецепторами	Псориаз, ПсА	Нет данных
<i>Ингибиторы Янус-киназы:</i> • Тофацитиниб • Барицитиниб • Филготиниб • Упадацитиниб	Малые молекулы	Блокирование JAK-STAT сигнализации JAK3/1>JAK2 JAK1 и JAK2 JAK1>JAK2 JAK1	РА, псориаз, ПсА, СКВ, язвенный колит, алоpecia, витилиго, атопический дерматит	Моногенные интерферопатии типа I

Примечание. MKD/HIDS – Mevalonate Kinase Deficiency/Hyper IgD Syndrome; TRAPS – Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome; CAPS – Cryopyrin-Associated Autoinflammatory Syndromes; FMF – Familial Mediterranean fever; NLRC4 – NLR family, CARD domain containing 4; XIAP – X-linked inhibitor of apoptosis.

стимуляцию гемопоэза (созревание миелоидных предшественников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу), неоангиогенеза, остеокласт-опосредованного ремоделирования костной ткани. «Системное» действие ИЛ-6 сопряжено с регуляцией нейроэндокринной системы (циркадные ритмы, когнитивные и эмоциональные нарушения, депрессия, боль, бессонница, усталость), эмбриогенеза, миогенеза, регенерации клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (барьерная функция эпителиальных клеток), сосудистого эндотелия, транспорта железа (анемия хронического воспаления), метаболизма глюкозы и липидов и др. Кроме того, гиперпродукция ИЛ-6 играет роль в туморогенезе, метастазировании, раковой cachexии, резистентности к противораковой терапии. «Плейотропные» биологические эффекты ИЛ-6 определяются уникальной системой сигнализации, включающей ИЛ-6 рецепторы (Р) и «нисходящие» (downstream) сигнальные молекулы – JAK-STAT. ИЛ-6Р состоит из двух цепей: ИЛ-6 связывающая цепь (ИЛ-6-Р α) и трансмембранный белок gp130 (130 kDa glycoprotein) (ИЛ6-Р β), который является сигнальным рецептором. мИЛ6-Р α экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, CD4 Т-клетки, гепатоциты, подоциты, мегакариоциты и специализированные клетки эпителия кишечника), в то время как gp130 (ИЛ6-Р β) присутствует практически на всех клетках организма человека.

В настоящее время гиперпродукция ИЛ-6 рассматривается как доказанный (или предполагаемый) компонент иммунопатогенеза широкого круга заболеваний человека. Тоцилизумаб (ТЦЗ) является первым ингибитором ИЛ-6, зарегистрированным для лечения РА (и системного варианта ювенильного идиопатического артрита – ЮИА), представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые, связываясь с мИЛ-6Р и рИЛ-6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [11]. При различных клинических субтипах РА (в том числе при раннем РА), ТЦЗ (в комбинации с МТ) в виде парентеральных или подкожных инъекций не уступает по эффективности другим ГИБП, его применение позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО- α . К достоинствам ТЦЗ следует отнести более высокую эффективность при монотерапии, чем других ГИБП, по крайней мере ингибиторов ФНО- α , а также у пациентов с тяжелым течением болезни Стилла взрослых. Недавно установлена высокая эффективность ТЦЗ при васкулитах крупных артерий – гигантоклеточном артериите (ГКА) в сочетании с ревматической полимиалгией – РПМ (исследования GiASTA) [20], а также и артериите Такаюсу [21, 22].

Наряду с ТЦЗ активно разрабатываются другие типы моноклональных антител, блокирующих эффекты ИЛ-6, среди которых важное место занимает сарилумаб (САР; Sarilumab) – человеческие моноклональные антитела к ИЛ-6Р α для подкожного введения, который зарегистрирован для лечения РА [23, 24]. В многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РПКИ) MOBILITY (The MOnoclonal antiBody to IL-6R α In RA: a pivotal Trial with X-gau), в которое включено 1285 пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ, вошли более 150 пациентов, наблюдавшихся в российских центрах [25]. По нашим данным, у пациентов с активным РА лечение САР в комбинации с МТ приводит к снижению активности воспаления, улучшению качества жизни пациентов, замедлению прогрессирования деструкции суставов. Кроме того, имеются данные об определенной эффективности САР у пациентов с РА с недостаточным эффектом ТЦЗ [26]. Это свидетельствует о потенциальной возможности преодоления резистентности к «первому» ингибитору ИЛ-6 при «переключении» (switch)

на другой ингибитор ИЛ-6, что расширяет возможности фармакотерапии «трудных» пациентов с РА.

Новое направление применения ингибиторов ИЛ-6 в медицине связано с их эффективностью при некоторых критических состояниях, таких как «синдром высвобождения цитокинов» (cytokine release syndrome) [27], который является потенциально смертельным осложнением клеточной терапии с использованием генно-модифицированных Т-лимфоцитов (так называемая терапия CAR T cell – chimeric antigen receptor gene-modified T cells) при лечении злокачественных новообразований, в первую очередь гематологических [28], а также «иммуноопосредованных» НЛР, возникающих на фоне иммунотерапии злокачественных новообразований, связанных с ингибированием «иммунных контрольных точек» (immune check-points) с использованием моноклональных антител к CTLA-4 (cytotoxic-T-lymphocyte-antigen-4) и PD (programmed death protein) -1 [28, 29].

Ингибиторы гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора

Новой перспективной терапевтической «мишенью» при РА является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) – «провоспалительный» цитокин, участвующий в дифференцировке и пролиферации миелоидных клеток, включая нейтрофилы, дендритные клетки (ДК) и макрофаги [30], миграции и пролиферации клеток сосудистого эндотелия. ГМ-КСФ синтезируется миелоидными клетками, лимфоцитами, хондроцитами, фибробластами, остеобластами и эндотелиальными клетками и индуцируется липополисахаридом, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-23. ГМ-КСФ усиливает эффекторные функции нейтрофилов и макрофагов, экспрессию клеточных молекул адгезии, синтез «провоспалительных» цитокинов, активацию макрофагов, участвует в развитии, созревании антиген-презентирующей функции и синтезе цитокинов ДК. Маврилимумаб (Mavrilimumab) представляет собой моноклональные антитела против α -цепи рецепторов ГМ-КСФ, лечение которыми весьма эффективно подавляет активность РА и отличается низкой частотой НЛР [31].

Анти-В-клеточная терапия

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител – наиболее характерное проявление аутоиммунной патологии человека [32]. Они могут индуцировать иммунокомплексное воспаление, вызывать разрушение клеток-мишеней или модулировать сигнальные пути, регулирующие функциональную активность клеток. Поэтому В-клетки рассматриваются как перспективная «мишень» фармакотерапии аутоиммунных ИВРЗ [33, 34]. В настоящее время разработаны и продолжают разрабатываться препараты, специфически ингибирующие функцию, вызывающие истощение (depletion) или модулирующие функциональную активность В-клеток и плазматических клеток. К ним в первую очередь относятся моноклональные антитела к CD20 и другим В-клеточным белкам (CD19 и CD22), антитела, блокирующие активность цитокинов, регулирующих выживание и функцию В-клеток (BAFF/APRILL – B cell activating factor / a proliferation-inducing ligand), низкомолекулярные ингибиторы протеасом, специфически элиминирующие плазматические клетки, и др. Результаты клинического применения этих препаратов у пациентов, страдающих ИВРЗ, позволили получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета и регуляции иммунной системы в целом.

Подавляющее большинство исследований, касающихся эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии, связано с изучением препарата ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-клеток. Следует особо подчеркнуть, что РТМ официально зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ (гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит), вульгарной пузырчатке, и широко используется по незарегистрированным показаниям (*off label*) для лечения широкого круга аутоиммунных ИВРЗ, включая СКВ, ССД, СШ, ИВМ, криоглобулинемический васкулит и др. [35, 36].

Другими важными В-клеточными «мишенями» являются BAFF/APRIL. Разработка моноклональных антител к BAFF – белимумаба (БЛМ) [37, 38] – связана с прогрессом фундаментальных исследований в области иммунопатологии СКВ. Напомним, что BAFF, известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), является важным компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [39]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению В-клеточной гиперреактивности, в том числе синтеза аутоантител, «выживаемости» и дифференцировке В-клеток, а также синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-21, ИЛ-17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. В наше исследование, касающееся изучения эффективности и безопасности БЛМ, включено 16 больных активной СКВ (SLEDAI-2K 6–19 баллов), позитивных по антинуклеарному фактору, с низким уровнем С3- и С4-компонентов комплемента и высоким уровнем антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) [40]. Через год терапия БЛМ оказалась эффективной у 62% пациентов. Активность СКВ по SLEDAI-2K достоверно снизилась через 1 мес от начала лечения ($p < 0,04$), наряду с уменьшением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С4-компонента комплемента. У 6 пациентов наблюдалось развитие ремиссии. В настоящее время большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ для получения быстрого эффекта с последующим назначением БЛМ («двойная» анти-В-клеточная терапия) с целью поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Полагают, что частично перекрывающие друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ и увеличение концентрации BAFF через несколько месяцев после введения РТМ [41] обосновывают целесообразность применения БЛМ для поддержания эффекта терапии РТМ. Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и «двойной анти-В-клеточной» терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ ($n=54$), среди которых 40 пациентов получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 проводилась «двойная» анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ [42, 43]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента ($p < 0,05$) через год наблюдения. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и «двойная» анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективна, обеспечивает возможность ведения пациентов на низких поддерживающих дозах ГК и способствует снижению риска развития необратимых органических повреждений.

Наряду с БЛМ разработан более универсальный лекарственный препарат, одномоментно блокирующий BAFF и APRIL, – атацицепт (Atacicept), представляющий собой recombinant белок, состоящий из TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interac-

tor) рецептора (связывается с BAFF и APRIL) и Fc-фрагмента IgG человека. Мы принимали участие в ранних фазах клинических испытаний атацицепта при РА [44] и СКВ [45]. В недавних РПКИ подтверждена хорошая эффективность атацицепта при СКВ [46].

Длительноживущие плазматические клетки рассматриваются как конечная стадия дифференцировки В-клеток в процессе вторичного иммунного ответа и характеризуются резистентностью к ГК, цитотоксическим препаратам и анти-В-клеточной терапии. Предполагается, что в период обострения заболевания вновь образующиеся аутореактивные плазматические клетки могут накапливаться в пораженных тканях и вытеснять «старые» плазматические клетки, обладающие протективными эффектами [47]. Низкомолекулярный ингибитор протеасом бортезомиб индуцирует апоптоз плазматических клеток и разрешен к применению при множественной миеломе. Бортезомиб вызывает деплецию короткоживущих и длительноживущих плазматических клеток и эффективно предотвращает развитие нефрита у мышей с волчаночно-подобным заболеванием и другими экспериментальными моделями аутоиммунной патологии [48]. В клинических исследованиях показано, что лечение бортезомибом приводит к снижению титров антител при рефрактерных к стандартной терапии формах СШ, СКВ, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и др. Однако риск развития тяжелых НЛР, в первую очередь периферической нейропатии, ограничивает применение бортезомиба при аутоиммунных заболеваниях человека.

Ингибиторы ИЛ-1

По современным представлениям, ИВРЗ в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные [49]. В то же время между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями много общего, как в отношении спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых, эпигенетических и генетических факторов, медиаторов воспаления, тканевого повреждения и подходов к фармакотерапии [50]. Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» цитокина – ИЛ-1 – во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих ИВРЗ [51–53].

ИЛ-1 β – плейотропный «провоспалительный» цитокин [54, 55], который индуцирует синтез других «провоспалительных» цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и др.), хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины), экспрессию молекулы адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, стимулирует гранулопоэз, участвует в регуляции Th1- и Th17-типов иммунного ответа, обладает деструктивными и катаболическими эффектами, стимуляция дифференцировки остеокластов из мононуклеарных клеток-предшественников, вызывающих костную резорбцию. Гиперпродукция ИЛ-1 β индуцирует лихорадку, участвует в развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, анорексии, депрессии и др. Синтез ИЛ-1 β осуществляется многими клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, ДК, нейтрофилы), индуцируется патогенными стимулами (pathogen-associated molecular patterns – PAMP и damage-associated molecular patterns – DAMPs), активирующими мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor – NLR) [56]. Его биологически активная форма представляет собой белок с молекулярной массой 17 кДа

и образуется из крупного (31 кДа) биологически неактивного предшественника – про-ИЛ-1 β . Расщепление про-ИЛ-1 β реализуется, главным образом, в моноцитах и макрофагах и связано с активацией инфламмасом – крупных цитоплазматических белковых комплексов, формирующихся в ответ на PAMPs и DAMPs. Основное значение при ИВРЗ придают NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 или Nod-like receptor protein 3) инфламмасоме, которая катализирует конверсию фермента про-каспазы 1 в каспазу 1 (ИЛ-1-конвертирующий фермент), в свою очередь регулиующую образование ИЛ-1 β (а также другого «провоспалительного» цитокина – ИЛ-18) из соответствующих предшественников. Мутация генов *NLRP3* инфламмасом лежит в основе большой группы моногенных аутовоспалительных заболеваний, которые развиваются в раннем детском возрасте и характеризуются рецидивирующими атаками системного воспаления, проявляющегося поражением суставов, кожи, гиперпродукцией «острофазовых» белков в сыворотке, риском развития амилоидоза. В то же время большой интерес привлекает роль ИЛ-1 β в развитии системного ЮИА, болезни Стилла взрослых, подагрического артрита и многих других, которые рассматриваются как спорадические (полигенные) аутовоспалительные заболевания. Например, имеются данные о том, что при подагрическом артрите кристаллы моноурата натрия являются мощными индукторами синтеза ИЛ-1 β за счет активации NLRP3 инфламмосомы [57]. В настоящее время разработано несколько ингибиторов ИЛ-1 β , в том числе моноклональные антитела к ИЛ-1 β – канакинумаб, который зарегистрирован для лечения криопири-ассоциированных периодических синдромов, семейной средиземноморской лихорадки, болезни Стилла взрослых, системного ЮИА, подагрического артрита. По незарегистрированным показаниям он применяется при широком круге заболеваний, связанных с гиперпродукцией ИЛ-1 [58, 59]. Особый интерес представляет изучение эффективности канакинумаба в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Установлено, что, наряду с кристаллами моноурата натрия, кристаллы холестерина обладают способностью активировать NLRP3 инфламмосому и тем самым стимулировать синтез ИЛ-1 β [60].

Веские доказательства роли воспаления в развитии атеросклероза, в целом, и хорошие перспективы противовоспалительной терапии, в частности, получены в широкомасштабном РПКИ CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), продемонстрировавшем эффективность терапии канакинумабом в отношении вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов [61, 62].

Ингибиторы оси ИЛ-17/ИЛ-23

По современным представлениям, патологическая активация и экспансия Th17-клеток – основной источник семейства «провоспалительных» цитокинов ИЛ-17A \rightarrow ИЛ-17F – играет ведущую роль в развитии РА и многих других ИВРЗ [63]. Эти цитокины (в первую очередь, ИЛ-17A) оказывают плейотропные эффекты на различные клеточные популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое (защита от инфекций) и патофизиологическое (хроническое иммунное воспаление) этого класса цитокинов. В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ-17 в патогенезе ИВРЗ [64, 65]. Это послужило стимулом для разработки

ГИБП, действие которых основано на блокировании патологических эффектов ИЛ-17 и других цитокинов (ИЛ-23, ИЛ-22 и т. д.), связанных с активацией Th17-клеток. Однако материалы клинических исследований свидетельствуют об умеренной эффективности моноклональных антител к ИЛ-17 или к ИЛ-17R при РА [66], что контрастирует с выраженным положительным действием этих препаратов при других ИВРЗ – псориатическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилите (АС), а также псориазе [67–69]. Полагают, это связано с тем, что активация оси ИЛ-17/ИЛ-23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на самых ранних стадиях РА, а именно – в период формирования «провоспалительного» потенциала антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) [64, 70].

Ингибиторы Янус-киназы

Новое направление в лечении ИВРЗ связано с разработкой низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – Янус-киназы (JAK), которые получили название «малые молекулы», или якинибы (Jakiniibs) [71, 72]. Первым представителем класса ингибиторов JAK является препарат тофацитиниб (ТОФА), который широко применяется в клинической практике для лечения РА [73, 74]. Углубление знаний об иммунопатогенезе ИВРЗ и роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления, а также материалы, накопленные в процессе клинического применения ТОФА при РА, послужили основанием для разработки ингибиторов JAK и изучения их эффективности при широком круге ИВРЗ и «не ревматических» иммуновоспалительных заболеваний, в том числе при псориазе [75], ПсА [75], АС [76], различных иммуновоспалительных дерматологических заболеваниях [77], воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [78, 79], аутовоспалительных интерферонопатиях типа I [80], СКВ и дискоидной красной волчанке [81, 82], дерматомиозите (ДМ) [82], ЮИА [83]. Напомним, что цитокиновые рецепторы (типа I и II), который регулирует активность более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, являющихся важнейшими «регуляторами» иммунитета и гемопоэза, связаны с внутриклеточными молекулами сигнального пути JAK-STAT (signal transducer and activator of transcription) [71, 84, 85]. Основными компонентами этого сигнального пути являются четыре JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK (tyrosine kinase) 2, 7 молекул ДНК-связывающих белков STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5A, STAT6), регулирующих транскрипцию генов. Связывание этих цитокинов с рецепторами вызывает активацию JAK-STAT сигнального пути, регулирующего большое число генов «раннего ответа» (immediate early genes). В зависимости от селективности к различным изоформам, ингибиторы JAK подразделяются на не-селективные (пан) ингибиторы JAK и селективные ингибиторы JAK. Важнейшей фармакологической характеристикой ингибиторов JAK является обратимость ингибции этих ферментов, что определяет быстрое развитие и прекращение противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов в процессе лечения пациентов [71, 72].

Как уже отмечалось, ТОФА – первый ингибитор JAK (блокирует преимущественно JAK1 и JAK3 и в меньшей степени JAK2, и классифицируется как «таргетный» синтетический БПВП) [86]. В многочисленных РПКИ показано, что ТОФА – эффективный препарат при раннем и развернутом РА, в комбинации с МТ, в виде монотерапии, не уступает по эффективности ингибиторам ФНО- α (адалимумаб), в некоторых случаях позволяет преодолеть резистентность к одному или нескольким ГИБП, замедляет прогрессирование

деструкции суставов [73, 73], а его безопасность сходна с таковой у ГИБП [87]. Недавно завершены РПКИ фазы III, свидетельствующие об эффективности ТОФА у пациентов с ПсА, резистентных к БПВП и ингибиторам ФНО- α [88]. Ранее продемонстрирована эффективность ТОФА при псориазе [89]. В настоящее время ТОФА официально зарегистрирован для лечения ПсА и включен в клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology; ACR), касающихся фармакотерапии этого заболевания [90]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ТОФА при АС [91, 92], особенно у пациентов с активным воспалением позвоночника (по данным магнитно-резонансной томографии) и высоким уровнем С-реактивного белка.

В настоящее время для лечения РА зарегистрирован новый ингибитор JAK – барицитиниб (БАРИ), преимущественно блокирующий JAK1 и JAK2, который эффективен у пациентов, резистентных к МТ, другим БПВП и ГИБП [93, 94]. Монотерапия БАРИ более эффективна, чем лечение адалимумабом [95], а снижение дозы БАРИ (с 4 до 2 мг в сутки) у пациентов с РА после достижения ремиссии или низкой активности заболевания не приводит к развитию обострения [96]. Все это вместе взятое в перспективе может иметь принципиально важное значение для совершенствования стратегии лечения РА после достижения ремиссии.

В недавних исследованиях продемонстрирована эффективность ингибиторов JAK при иммуновоспалительных заболеваниях кожи – атопическом дерматите, гнездной алопеции, витилиго, ладонно-подошвенном пустулезе, идиопатической многоформной эритеме, эозинфильном фасциите, саркоидозе с преимущественным поражением кожи [97, 98]

Наряду с аутовоспалительными заболеваниями, связанными с гиперпродукцией ИЛ-1 β , выделяют субтип этой патологии, определяющийся как интерферонопатии типа I [99]. Напомним, что ИФН типа I (ИФН- α и ИФН- β) относятся к «провоспалительным» цитокинам, обладающим противовирусной активностью и многообразными гематологическими и иммунными эффектами [99]. После связывания с гетеродимерным рецептором IFNAR (interferon- α/β receptor) сигнализация этих цитокинов опосредуется JAK1/TYK2. В недавних исследованиях продемонстрирована эффективность БАРИ у пациентов с тремя формами моногенных интерферонопатий типа I: синдромом CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature), синдромом SAVI (stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) и синдромом Aicardi Goutieres [100]. Эффективность ТОФА продемонстрирована при другом типе интерферонопатий – семейной ознобленной (chilblain) волчанке [101, 102], связанной с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of interferon genes), а также синдроме SAVI [103]. Несомненный интерес вызывает изучение патогенетического значения ИФН типа I в развитии классических аутоиммунных ИВРЗ, некоторые из которых предварительно классифицируются как спорадические интерферонопатии типа I [104]. К ним относятся СКВ, ДМ, системные васкулиты (включая гигантоклеточный артериит), СШ, ССД, которые также могут рассматри-

ваться как перспективные терапевтические «мишени» для фармакотерапии ингибиторами JAK.

В настоящее время разрабатаны (и продолжают активно разрабатываться) несколько ингибиторов JAK «второго поколения», основным отличием которых от ТОФА и БАРИ (пан-ингибиторы JAK) является их селективность в отношении определенных изоформ JAK. Создание более селективных ингибиторов JAK, блокирующих активацию только одной изоформы JAK, потенциально может способствовать снижению риска НЛР [105]. Например, селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженную блокаду эффектов ИЛ-6, которые, как уже отмечалось, играют очень важную роль в развитии РА и широкого спектра ИВЗ, не вызывая гематологические нарушения (цитопении), связанные с подавлением синтеза «гемопоэтических» цитокинов, ассоциирующихся с JAK2. Следует подчеркнуть, что ингибиторы JAK1 (селективные и неселективные), наряду с моноклональными антителами к ИЛ-6, могут рассматриваться в контексте «анти-ИЛ-6 терапии» [19].

TYK2 участвует в сигнализации относительно небольшой группы цитокинов: ИЛ12, ИЛ23 и ИФН типа I и II. Однако, поскольку именно ИЛ-12 и ИЛ-23 (а также ИЛ-17, синтез которого регулируется ИЛ-23) придают важнейшую роль в иммунопатогенезе псориаза, ПсА [106], АС [107] и ВЗК [108], а моноклональные антитела к этим цитокинам с успехом используются для лечения этих заболеваний [69], возможности селективной блокады TYK2 представляют особый интерес. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибитора TYK2, BMS-986165, при псориазе [109]. В настоящее время этот препарат проходит клинические испытания при ПсА, ВЗК и СКВ.

Таким образом, ингибиторы JAK – новый класс быстро действующих противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, эффективных при широком круге ИВРЗ [84, 85]. Ингибиторы JAK, уникальный механизм действия которых связан с обратимым подавлением сигнализации широкого спектра патогенетически значимых «провоспалительных» цитокинов, может обеспечивать быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах ИВРЗ, за счет влияния на разнообразие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний. Немаловажное значение может иметь разработка топических лекарственных форм ингибиторов JAK для кожного применения в дерматологии или внутрикишечных – при ВЗК. Обсуждается возможность создания комбинированных ингибиторов сигнальных молекул, одномоментно блокирующих JAK и SYK (Spleen tyrosine kinase), которая рассматривается как ключевой медиатор сигнализации иммунных рецепторов «воспалительных» клеток (В-клетки, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы), играющих важную роль в развитии ИВЗ [110].

Расшифровка механизмов патогенеза ИВРЗ создала предпосылки для разработки совершенствования фармакотерапии, что в перспективе должно привести к кардинальному улучшению прогноза при этих заболеваниях.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of

- immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.).]
2. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395

3. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639
4. 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
5. 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
6. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228-33. doi: 10.1172/JCI78088
7. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The Multiple Pathways to Autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18:716-24. doi: 10.1038/ni.3731
8. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;22:388:2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
9. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389:2328-37.
10. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
11. Насонов Е.Л., ред. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013 [Nasonov EL, ed. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS, 2013 (In Russ.)].
12. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsm J, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
13. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 17-57 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, ed. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
14. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):55-62. doi: 10.1093/intimm/dxu102
15. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenetic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:49-62.
16. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:612-27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123
17. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
18. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni.1117-1271b
19. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45
20. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-28. doi: 10.1056/NEJMoa1613849
21. Сатыбалдыев АМ, Сатыбалдыева МА, Насонов Е.Л. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артрита. *Клиническая фармакология и фармакотерапия.* 2017;26(1):47-53 [Satybaldyev AM, Satybaldyeva MA, Nasonov EL. Tocilizumab in the treatment of rheumatic polymyalgia and giant cell arteritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya.* 2017;26(1):47-53 (In Russ.)].
22. Бекетова ТВ, Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артрита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):536-48 [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):536-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
23. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1593-603. doi: 10.2147/DDDT.S100302
24. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(10):1303-9. doi: 10.1080/14712598.2016.1217988
25. Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Раскина Т.А. и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):142-8 [Nasonov EL, Stanislav ML, Raskina TA, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):142-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148
26. Emery P, van Hoogstraten H, Jayawardena S, Mangan EK, Cejas P, Verschueren P. Efficacy of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Previously Received Sarilumab or Tocilizumab [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2017;69(suppl 10).
27. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheum.* 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
28. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
29. Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):5-9 [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):5-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9
30. Wicks IP, Roberts AW. Targeting GM-CSF in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:37-48.
31. Cook AD, Hamilton JA. Investigational therapies targeting the granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor- α in rheumatoid arthritis: focus on mavrilimumab. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(2):29-38. doi: 10.1177/1759720X17752036
32. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2194-202. doi: 10.1172/JCI78084
33. Насонов Е.Л., редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. С. 119-52 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS, 2012. P. 119-52 (In Russ.)].
34. Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018 Apr 23;9:835.
35. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
36. Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):539-48 [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
37. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н., Станислав М.Л., Соловьев С.К. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной вол-

- чанки. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, Stanislav ML, Solovyov SK. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
38. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-73.
39. Sanz I, Yasothan U, Kirkpatrick P. Belimumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(5):335-6.
40. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Решетняк Т.М., Лопатина Н.Е., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлиста®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):31-7 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Reshetnyak TM, Lopatina NE, Glukhova SI, Nasonov EL. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
41. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:367-72.
42. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н., Александркин А.П., Асеева Е.А., Насонов Е.Л. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Alexandrova EN, Aleksankin AP, Aseeva EA, Nasonov EL. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
43. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Насонов Е.Л. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
44. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, Nestorov I, Dimic A, Mircetic V, Rischmueller M, Nasonov E, Shmidt E, Emery P, Munafo A. Atacept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):61-72.
45. Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M, Yakusevich V, Ershova O, Lomareva N, Saunders H, Hill J, Nestorov I. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacept in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(6):547-55.
46. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, et al.; ADDRESS II Investigators. Efficacy and Safety of Atacept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. *Arthritis Rheum*. 2018;70(2):266-76.
47. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(3):170-8. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1
48. Verbrugge SE, Scheper RJ, Lems WF, de Gruijl TD, Jansen G. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:17. doi: 10.1186/s13075-015-0529-1
49. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med*. 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
50. Banchereau R, Cepika AM, Banchereau J, Pascual V. Understanding Human Autoimmunity and Autoinflammation Through Transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337-70. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052225
51. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med*. 2014;20 (Suppl 1):S43-S58.
52. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediat Inflamm*. 2015;2015:194864.
53. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
54. Schett G, Dayer J-M, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
55. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):778-95. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
56. Guo H, Callaway JB, Jenny P-Y, Ting J P-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21:677-87. doi: 10.1038/nm.3893
57. Елисеев М.С., Насонов Е.Л. Применение канакинумаба при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 4):41-8 [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 4):41-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48
58. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, Cantarini L, Urban ML, et al. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 17;20(8). pii: E1898. doi: 10.3390/ijms20081898
59. Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases. *Clin Immunol*. 2018 Oct 28. pii: S1521-6616(18)30432-7. doi: 10.1016/j.clim.2018.10.016
60. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(18):2278-89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
61. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
62. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3
63. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Ann Rev Med*. 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-0219444
64. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
65. Bianchi E, Rogge L. The IL-23/IL-17 pathway in human chronic inflammatory diseases-new insight from genetics and targeted therapies. *Genes Immun*. 2019;20(5):415-25. doi: 10.1038/s41435-019-0067-y
66. McInnes IB, Porter D, Siebert S. Choosing new targets for rheumatoid arthritis therapeutics: too interesting to fail? *Arthritis Rheum*. 2017;69:1131-4.
67. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Dec;55(3):379-90. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
68. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):127-33. doi: 10.1097/BOR.000
69. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
70. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
71. 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):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
72. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, Bonelli M, Hasni S, Kanno Y, Changelian P, Laurence A, O'Shea JJ. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
73. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
74. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
75. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018.1551358
76. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, Krueger JG, Ritchlin CT, Elewaut D, Kanik KS, Hendrikx T, Berstein G, Hodge J, Tellez JB. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Apr 3. doi: 10.1093/rheumatology/key070
77. Cinats A, Heck E, Robertson L. Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Ther Lett.* 2018;23(3):5-9.
78. Soendergaard C, Bergenheim FH, Bjerrum JT, Nielsen OH. Targeting JAK-STAT signal transduction in IBD. *Pharmacol Ther.* 2018 Jul 23. pii: S0163-7258(18)30122-0. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.003
79. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):101-8 [Nasonov EL, Abduganieva DI, Fairushina IF. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):101-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000155
80. Hoffman HM, Broderick L. JAK inhibitors in autoinflammation. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):2760-2. doi: 10.1172/JCI121526
81. Mok CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(1):85-92. doi: 10.1080/13543784.2019.1551358
82. Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis. *Int J Dermatol.* 2018;57(8):1007-14. doi: 10.1111/ijd.14064
83. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, Tzaribachev N, Kingsbury DJ, Foeldvari I, et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15:86. doi: 10.1186/s12969-017-0212-y
84. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ 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
85. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
86. 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
87. 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
88. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, Papp KA, Gomez-Reino JJ, Kanik KS, Wang C, Wu J, Menon S, Hendrikx T, Ports WC. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5
89. Tian F, Chen Z, Xu T. Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of chronic plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2019 May 17:300060519847414. doi: 10.1177/0300060519847414
90. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2019;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726
91. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1340-7.
92. Maksymowych WP, Heijde DV, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, Fleishaker D, Hendrikx T, Kanik KS. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1390-9. doi: 10.1093/rheumatology/key104
93. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2018 Jul 13. doi: 10.1007/s10067-018-4199-7
94. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2018;78(7):761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4
95. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-62. doi: 10.1056/NEJMoa1608345
96. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, Li Z, Xie L, 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):171-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
97. Damsy W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736-44. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
98. Hosking AM, Juhasz M, Mesinkovska NA. Topical Janus kinase inhibitors: A review of applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):535-44. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.018
99. 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
100. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
101. König N, Fiehn C, Wolf C, Schuster M, Cura Costa E, Tüngler V, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):468-72.
102. Rodero MP, Frémond M-L, Rice GI, Neven B, Crow YJ. JAK inhibition in STING-associated interferonopathy. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):e75.
103. Seo J, Kang J-A, Dong In Suh D, et al. Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1396-9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.030
104. 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
105. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1. doi: 10.1093/rheumatology/key339
106. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2). pii: E530. doi: 10.3390/ijms19020530
107. Gaston JSH, Jadon DR. Th17 cell responses in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):777-96. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.010
108. Verstockt B, van Assche G, Vermeire S, Ferrante M. Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(1):31-47.
109. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1313-21. doi: 10.1056/NEJMoa1806382
110. Deng GM, Kyttaris VC, Tsokos GC. Targeting Syk in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2016;7:78. doi: 10.3389/fimmu.2016.00

Поступила 10.06.19