

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Левашова Я.А.*¹, Айбатыров А.М.², Макаров Г.А.³,
Берадзе М.А.⁴, Хамдамов Д.Д.⁵

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_1_139

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

² ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

³ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴ ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

⁵ ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, Тверь

Резюме. Обоснование: Аутоиммунные заболевания (АИЗ) характеризуются дисрегуляцией иммунного ответа, при котором провоспалительные цитокины участвуют в развитии хронического воспаления и тканевого повреждения. Антицитокиновая терапия представляет собой перспективный метод таргетного воздействия на иммунопатологические механизмы АИЗ, что требует анализа ее эффективности и безопасности.

Цель: Оценить клиническую эффективность и безопасность антицитокиновой терапии у пациентов с различными АИЗ на основании данных современных клинических исследований.

Материалы и методы: Для реализации поставленной цели был проведен анализ литературных источников, опубликованных в международных рецензируемых научных журналах за период с 2019 г. по настоящее время. Исключению подлежали статьи с малым объемом выборки и низким качеством доказательности данных.

Результаты: Ингибиторы фактора некроза опухоли- α демонстрируют высокую эффективность при ревматоидном артрите, болезни Крона и псориазическом артрите, однако их применение сопровождается риском инфекционных осложнений. Ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6 уменьшают воспалительную активность и улучшают клинические исходы у пациентов с ревматическими заболеваниями, но могут повышать риск гиперкоагуляции. Ингибиторы ИЛ-17 эффективны при анкилозирующем спондилите, но их применение ассоциировано с повышенной частотой инфекционных осложнений. Ингибиторы янус-киназы обеспечивают избирательное модулирование иммунного ответа и показали клиническую эффективность при воспалительных заболеваниях кишечника, но могут вызывать метаболические и гематологические нарушения.

Заключение: Антицитокиновая терапия является важным направлением в лечении АИЗ, которая обеспечивает снижение воспалительной активности, достижение ремиссии и улучшение качества жизни пациентов. Дальнейшие исследования необходимы для оценки долговременной безопасности антицитокиновой терапии и выявления предикторов терапевтического ответа.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, антицитокиновая терапия, провоспалительные цитокины, ингибиторы ФНО- α , ингибиторы интерлейкинов, ингибиторы янус-киназы, ревматоидный артрит, болезнь Крона.

Введение

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой гетерогенную группу патологий, характеризующихся дисрегуляцией иммунного ответа, при котором собственные ткани организма становятся мишенью иммунной системы [1]. В настоящее время выявлено более

EFFECTIVENESS OF ANTI-CYTOKINE THERAPY IN AUTOIMMUNE DISEASES

Lavashova Y.A.*¹, Aibatirov A.M.², Makarov G.A.³, Beradze M.A.⁴,
Khamdamov D.D.⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow state medical university, Moscow

² Ural state medical university, Yekaterinburg

³ N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow

⁴ Tyumen state medical university, Tyumen

⁵ Tver state medical university, Tver

Abstract. Rationale: Autoimmune diseases (AIDs) are characterized by immune response dysregulation, in which pro-inflammatory cytokines contribute to chronic inflammation and tissue damage. Anti-cytokine therapy represents a promising method for targeted intervention in the immunopathological mechanisms of AIDs, necessitating an analysis of its efficacy and safety.

Objective: To assess the clinical efficacy and safety of anti-cytokine therapy in patients with various AIDs based on data from recent clinical studies.

Methods: A review of literature sources published in peer-reviewed international scientific journals from 2019 to the present was conducted. Studies with small sample sizes and low-quality evidence were excluded.

Results: Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors demonstrate high efficacy in rheumatoid arthritis, Crohn's disease, and psoriatic arthritis, but their use is associated with an increased risk of infectious complications. Interleukin (IL)-6 inhibitors reduce inflammatory activity and improve clinical outcomes in patients with rheumatic diseases but may increase the risk of hypercoagulation. IL-17 inhibitors are effective in ankylosing spondylitis, but their use is linked to a higher frequency of infectious complications. Janus kinase (JAK) inhibitors selectively modulate immune responses and have shown clinical efficacy in inflammatory bowel diseases, though they may cause metabolic and hematological disturbances.

Conclusion: Anti-cytokine therapy is an essential approach in the treatment of AIDs, leading to reduced inflammatory activity, remission achievement, and improved patient quality of life. Further research is required to assess the long-term safety of anti-cytokine therapy and to identify predictors of therapeutic response.

Keywords: autoimmune diseases, anti-cytokine therapy, pro-inflammatory cytokines, TNF- α inhibitors, interleukin inhibitors, Janus kinase inhibitors, rheumatoid arthritis, Crohn's disease.

80 АИЗ, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), рассеянный склероз (РС) и анкилозирующий спондилит (АС). Данная патология характеризуется хроническим прогрессирующим течением, развитием системного воспаления и высоким риском инвалиди-

* e-mail: yanayana12226@rambler.ru

зации. Согласно данным ВОЗ, распространенность РА составляет 18 млн. человек во всем мире [2].

Стандартное лечение АИЗ включает применение иммуносупрессивных препаратов, глюкокортикостероидов и симптоматических средств, однако эффективность данных методов нередко оказывается недостаточной, а их длительное использование сопряжено с риском развития нежелательных явлений, таких как остеопороз, гипергликемия и инфекционные осложнения [3]. В последние годы активно развивается направление таргетной терапии, направленной на селективную блокаду ключевых медиаторов воспалительного процесса. Особое внимание уделяется применению антицитокиновых препаратов, воздействующих на фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-17, а также ингибиторов янус-киназы (JAK), обладающих высокой избирательностью в модуляции иммунного ответа [4].

Целью настоящего исследования является анализ эффективности и безопасности антицитокиновой терапии (АТ) при различных АИЗ на основании данных современной научной литературы.

Материалы и методы

Исследование проведено на основе анализа литературных источников, опубликованных в рецензируемых научных журналах за период с 2019 г. по настоящее время. Поиск научных статей осуществлялся в международных базах данных PubMed, Scopus и Web of Science, а также в профильных медицинских журналах, индексируемых в MEDLINE и Embase. Основными критериями включения публикаций являлись исследования, содержащие данные о клинической эффективности АТ при АИЗ, систематические обзоры и мета-анализы, а также рандомизированные контролируемые исследования. Исключены статьи, основанные на малых выборках пациентов и исследования с низким уровнем доказательности. Для поиска релевантных публикаций были использованы следующие ключевые слова на русском языке: «аутоиммунные заболевания», «цитокины», «антицитокиновая терапия», «биологические препараты», «иммуносупрессия», «ингибиторы ФНО- α », «интерлейкины», «ревматоидный артрит», «болезнь Крона», «системная красная волчанка», «псориаз», «псориаз», «рассеянный склероз», «анкилозирующий спондилит», а также их английские эквиваленты: «autoimmune diseases», «cytokines», «anti-cytokine therapy», «biological drugs», «immunosuppression», «TNF- α inhibitors», «interleukins», «rheumatoid arthritis», «Crohn's disease», «systemic lupus erythematosus», «psoriatic arthritis», «multiple sclerosis», «ankylosing spondylitis».

Роль цитокинов в патогенезе АИЗ

Цитокины представляют собой группу низкомолекулярных белков, регулирующих межклеточные взаимодействия, иммунный ответ и воспалительные процессы [5]. В патогенезе АИЗ ведущую роль играет нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными

цитокинами, что приводит к развитию хронического воспаления, повреждению тканей и органной дисфункции.

На ранних этапах развития АИЗ первичное иммунное нарушение инициирует выработку провоспалительных цитокинов, которые способствуют активации антигенпрезентирующих клеток (дендритных клеток, макрофагов) и запуску аутореактивного иммунного ответа [6]. Медиаторами данной фазы являются ИЛ-12 и ИЛ-23, которые стимулируют дифференцировку Т-хелперов (Т-helper cells) 1 и 17 типов, отвечающих за клеточный иммунный ответ. Повышенная активность Т-хелперов 1 типа приводит к выработке интерферона-гамма, что ведет к активации макрофагов и повреждению тканей. Одновременно Т-хелперы 17 типа продуцируют ИЛ-17, который обеспечивает хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления и способствует хронизации воспаления.

На стадии прогрессирования АИЗ функцию основного медиатора воспалительного процесса выполняет ФНО- α [7]. Данный провоспалительный цитокин стимулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелии сосудов, что способствует инфильтрации воспалительных клеток в ткани, а также индуцирует апоптоз клеток-мишеней. Подобный механизм характерен для РА, при котором ФНО- α вызывает разрушение хрящевой ткани и костных структур. Активация В-лимфоцитов и индукция продукции аутоантител опосредованы воздействием ИЛ-6, что составляет одно из звеньев патогенеза СКВ и АС. Повышенный уровень ИЛ-6 также ассоциирован с гиперкоагуляцией и развитием васкулитов, что увеличивает риск тромбозов и осложнений у пациентов с АИЗ. Одним из факторов патогенеза аутоиммунных энтеропатий (БК и ЯК) является интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β), который усиливает проницаемость кишечного барьера и стимулирует инфильтрацию слизистой оболочки воспалительными клетками.

В патогенезе АИЗ JAK участвуют в активации воспалительных каскадов, регулируют пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток, продукцию провоспалительных цитокинов и взаимодействие между клетками врожденного и адаптивного иммунитета [8]. Передача сигнала через JAK осуществляется посредством активации системы JAK-STAT, в которой JAK фосфорилируют STAT-белки, обеспечивая их транслокацию в ядро клетки и активацию транскрипции провоспалительных генов.

Различают четыре типа JAK, каждый из которых участвует в передаче сигнала от различных цитокинов: JAK1, JAK2, JAK3 и Tyrosine Kinase 2 [9]. JAK1/JAK3 вовлечены в сигнальные пути ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21, регулирующих активность Т- и В-лимфоцитов. Их гиперактивация способствует избыточной пролиферации иммунных клеток и формированию аутоантител (при СКВ). JAK2 участвует в передаче сигнала от ИЛ-6, GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) и эритропоэтина, обеспечивающих активацию

макрофагов и усиление воспалительного процесса (при РА и АС). Tyrosine Kinase 2 регулирует сигнальные пути ИЛ-12 и ИЛ-23, и влияет на дифференцировку Т-хелперов 1 и 17 типов, что характерно для патогенеза псориаза, БК и РС. Дисбаланс в системе цитокинов сопровождается недостаточной продукцией противовоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-10 и ИЛ-4, что снижает возможности организма к регуляции иммунного ответа.

Основные классы препаратов

Антицитокиновая терапия основана на селективном ингибировании ключевых медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе АИЗ [10]. В настоящее время основными группами таких препаратов являются ингибиторы ФНО- α , ингибиторы ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) и ингибиторы JAK. В таблице 1 представлены группы препаратов, каждая из которых обладает специфическим механизмом действия и показаниями к применению.

Ингибиторы ФНО- α являются наиболее изученной группой и широко применяются при РА, БК и псориатическом артрите. Однако их применение связано с риском инфекционных осложнений. Ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-17 демонстрируют высокую эффективность при заболеваниях, ассоциированных с гиперактивностью определенных провоспалительных путей. Ингибиторы ИЛ-1 эффективны при редких аутоиммунных синдромах, ингибиторы ИЛ-6 применяются при ревматических за-

болеваниях, а ингибиторы ИЛ-17 – при псориатическом артрите и АС. Несмотря на выраженную клиническую эффективность, данные препараты могут приводить к дисбалансу иммунного ответа и увеличивать риск инфекционных осложнений. Ингибиторы JAK представляют собой класс препаратов, воздействующий на внутриклеточные сигнальные пути воспаления. Они эффективны при РА, псориатическом артрите и воспалительных заболеваниях кишечника. Однако их применение может сопровождаться развитием цитопений, гиперкоагуляции и повышенной частотой инфекций.

Анализ эффективности терапии при различных заболеваниях

РА представляет собой хроническое АИЗ, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, что приводит к их разрушению и функциональным нарушениям [11]. АТ направлена на блокирование провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6.

В исследовании J.S. Smolen и соавт. была проведена оценка эффективности и безопасности Олокизумаба (ингибитор ИЛ-6) в сравнении с Адалimumабом (ингибитор ФНО- α) и плацебо у пациентов с РА, имеющих недостаточный ответ на стандартную терапию Метотрексатом [12]. Основной задачей было определение частоты достижения ACR20 (American College of Rheumatology 20% Improvement Criteria – критерии 20% улучшения

Табл. 1. Препараты антицитокинового ряда для лечения АИЗ

Класс препаратов	Препарат	Механизм действия	Применение
Ингибиторы ФНО- α	Инфликсимаб	Связывает ФНО- α , предотвращая его взаимодействие с рецепторами	Ревматоидный артрит, БК, псориатический артрит
	Адалimumаб	Полностью гуманизованное моноклональное антитело к ФНО- α , обладающее высокой аффинностью	РА, псориатический артрит, БК
	Голimumаб	Моноклональное антитело с пролонгированным действием	РА, АС
	Цертолизумаб пегол	Фрагмент гуманизованного антитела, конъюгированный с полиэтиленгликолем для увеличения периода полувыведения	Псориатический артрит, БК
	Этанерцепт	Растворимый рецептор ФНО- α , способный связывать растворимый и мембраносвязанный ФНО- α	РА, псориатический артрит, АС
Ингибиторы ИЛ-1	Анакинра	Антагонист рецептора ИЛ-1, препятствующий его взаимодействию с клеточными мишенями	Болезнь Стилла, семейная средиземноморская лихорадка
	Канакинумаб	Моноклональное антитело к ИЛ-1 β , используемое при воспалительных синдромах	Ювенильный идиопатический артрит, периодические воспалительные синдромы
Ингибиторы ИЛ-6	Тоцилизумаб	Моноклональное антитело к ИЛ-6-рецептору	РА, гигантоклеточный артериит, СКВ
	Сарилумаб	Блокатор ИЛ-6-рецептора, подавляющий воспалительный ответ	РА
Ингибиторы ИЛ-17	Секукинумаб	Антитело, нейтрализующее ИЛ-17А, снижает воспаление	Псориатический артрит, АС
	Иксекизумаб	Моноклональное антитело к ИЛ-17А, подавляющее воспалительный процесс	Псориаз, псориатический артрит
	Бимекизумаб	Ингибитор ИЛ-17А и ИЛ-17F, уменьшающий воспаление и повреждение тканей	Псориаз, воспалительные артропатии
Ингибиторы JAK	Тофацитиниб	Ингибитор JAK1 и JAK3, подавляющий сигнальные пути воспаления	РА, псориатический артрит, ЯК
	Барицитиниб	Селективный ингибитор JAK1 и JAK2, уменьшающий активность иммунных клеток	РА
	Упадацитиниб	Высокоселективный ингибитор JAK1, подавляющий передачу сигнала от воспалительных цитокинов	РА, АС
	Филготиниб	Ингибитор JAK1, уменьшающий продукцию провоспалительных цитокинов	БК, ЯК

Американского колледжа ревматологии), снижение числа болезненных и опухших суставов на $\geq 20\%$ и улучшение $\geq 20\%$ по трем из пяти дополнительных критериев) через 12 недель терапии.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, которое включало 1648 пациентов с ревматоидным артритом и недостаточным ответом на применение Метотрексата. Пациенты были распределены в группы, получавшие Олокизумаб 64 мг каждые 2 недели ($n = 464$), Олокизумаб 64 мг каждые 4 недели ($n = 479$), Адалимумаб 40 мг каждые 2 недели ($n = 462$) или плацебо ($n = 243$). Все пациенты продолжали терапию Метотрексатом. Первичной конечной точкой исследования являлась частота достижения ACR20 через 12 недель. Анализ безопасности включал оценку частоты нежелательных явлений, серьезных инфекций, иммуногенности и биохимических изменений.

ACR20 через 12 недель достигли 70,3% пациентов, получавших Олокизумаб каждые 2 недели (разница с плацебо +25,9%, 97,5% доверительный интервал (ДИ): 17,1-34,1, $p < 0,001$), 71,4% пациентов в группе Олокизумаба каждые 4 недели (разница с плацебо +27,0%, 97,5% ДИ: 18,3-35,2, $p < 0,001$) и 66,9% пациентов, получавших Адалимумаб (разница с плацебо +22,5%, 95% ДИ: 14,8-29,8, $p < 0,001$), тогда как в группе плацебо данный показатель составил 44,4%. Олокизумаб продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с Адалимумабом: разница между группами составила +3,4% (97,5% ДИ: -3,5-10,2) для режима каждые 2 недели и +4,5% (97,5% ДИ: -2,2-11,2) для режима каждые 4 недели. Дополнительные показатели эффективности также свидетельствовали о преимуществе Олокизумаба: доля пациентов с DAS28-CRP (Disease Activity Score 28 - C-reactive Protein – Индекс активности заболевания по 28 суставам с учетом уровня С-реактивного белка.) $< 3,2$ через 12 недель составила 45,3% ($p < 0,001$) при применении Олокизумаба каждые 2 недели, 45,7% ($p < 0,001$) при введении каждые 4 недели, 38,3% ($p < 0,001$) при терапии Адалимумабом и 12,8% в группе плацебо. Частота достижения ACR50 через 24 недели составила 50,4% ($p < 0,001$) в группе Олокизумаба (2 недели), 50,1% ($p < 0,001$) в группе Олокизумаба (4 недели) и 22,6% в группе плацебо. Частота ремиссии по CDAI (Clinical Disease Activity Index – Клинический индекс активности заболевания) $\leq 2,8$ через 24 недели достигала 11,2% ($p < 0,001$) и 12,1% ($p < 0,001$) в группах Олокизумаба (2 и 4 недели соответственно), 13,0% в группе Адалимумаба и 4,1% в группе плацебо. В целом, нежелательные явления наблюдались у 68% пациентов, наиболее частыми из которых были инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей и назофарингит. Частота серьезных нежелательных явлений составила 4,8% в группе Олокизумаба (2 недели), 4,2% в группе Олокизумаба (4 недели), 5,6% в группе Адалимумаба и 4,9% в группе плацебо. Антитела к Олокизумабу выявлены у 3,8% пациентов (2 недели) и 5,1% пациентов (4 недели). Зафиксированы летальные исходы у 3 пациентов в группе Олокизумаба (2 недели),

2 пациентов в группе Олокизумаба (4 недели), 1 пациента в группе Адалимумаба и 1 пациента в группе плацебо.

В данном исследовании Олокизумаб продемонстрировал свою эффективность по сравнению с плацебо в достижении ACR20, ACR50 и ремиссии (CDAI $\leq 2,8$) через 12 и 24 недели, его эффективность была сопоставима с Адалимумабом. Дальнейшие исследования необходимы для оценки долгосрочной безопасности и эффективности Олокизумаба, особенно в отношении риска серьезных инфекций и формирования антител к препарату.

АС, или болезнь Бехтерева представляет собой хроническое АИЗ, преимущественно поражающее позвоночник и крестцово-подвздошные сочленения, что может приводить к анкилозу и значительному снижению подвижности [13]. В последние годы АТ заняла ведущее место в лечении АС, направленная на модуляцию иммунного ответа и снижение воспаления.

Цель работы Pimenta P.R.K. и соавт. была оценить эффективность и безопасность терапии ингибиторами ФНО- α у пациентов с АС в условиях реальной клинической практики, используя показатели активности заболевания, функциональности, качества жизни и нежелательных явлений в течение 6 и 12 месяцев терапии [14]. В исследование было включено 160 пациентов, получавшие терапию Адалимумабом, Этанерцептом или Инфликсимабом. Из них, 127 пациентов (79,38%) завершили 6-месячное наблюдение, а 113 (70,63%) – 12-месячное. Средний возраст пациентов составил $41,5 \pm 11,9$ лет, средняя продолжительность заболевания – $7,6 \pm 9,4$ лет. Мужчины составили 59,4% выборки. Через 6 и 12 месяцев отмечено статистически значимое снижение активности заболевания ($p < 0,0001$), улучшение функционального состояния ($p < 0,0001$) и качества жизни ($p < 0,0001$). Исходное значение активности заболевания составило $5,43 \pm 2,38$, через 6 месяцев – $3,18 \pm 2,48$, через 12 месяцев – $3,20 \pm 2,55$. Индекс функционального состояния снизился с $1,15 \pm 0,66$ до $0,69 \pm 0,61$ через 6 месяцев и до $0,68 \pm 0,60$ через 12 месяцев. Показатель качества жизни увеличился с $0,60 \pm 0,19$ до $0,73 \pm 0,21$ через 6 месяцев и до $0,74 \pm 0,19$ через 12 месяцев. Клинический ответ (снижение активности заболевания $\geq 50\%$ или на ≥ 2 балла) достигнут у 57,8% пациентов ($n = 74$) через 6 месяцев и у 55,8% ($n = 63$) через 12 месяцев. В течение 6 и 12 месяцев у 65,4% ($n = 83$) и 60,2% ($n = 68$) пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, наиболее частыми из которых были головные боли (19,5% на 6 месяце, 16,8% на 12 месяце), реакции в месте инъекции (15,1% и 11,5%), симптомы, схожие с гриппом (11,7% и 22,1%), астения (11,7% и 8,0%), инфекции верхних дыхательных путей (8,7% и 10,6%). Частота серьезных инфекций и реакций гиперчувствительности была низкой, случаев туберкулеза не зарегистрировано. Факторы, ассоциированные с лучшим ответом на терапию (активность заболевания через 12 месяцев), включали отсутствие применения глюкокортикостероидов в начале лечения ($p = 0,021$), отсутствие сопутствующих

заболеваний ($p = 0,004$) и лучшее качество жизни по в начале исследования ($p < 0,001$).

В заключении, авторы делают вывод, что ингибиторы ФНО- α эффективны у пациентов с АС и способствуют значительному снижению активности заболевания, улучшению функционального состояния и качества жизни. Предикторами лучшего ответа на терапию являлись отсутствие коморбидной патологии, отсутствие применения глюкокортикостероидов и более высокий исходный уровень качества жизни.

В мета-анализе, проведенном Yin Y. И соавт., оценивали эффективность и безопасность ингибиторов ИЛ-17 у пациентов с активным АС, включая данные шести рандомизированных контролируемых исследований (1733 пациента, из которых 1153 получали ингибиторы ИЛ-17 (Секукинумаб или Иксекизумаб), а 580 – плацебо) [15]. На 16-й неделе терапии достигнуто значительное улучшение в группе ИЛ-17 ингибиторов по критерию ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 20% improvement – клинический критерий оценки эффективности лечения на 20% при АС) (57,6% против 35,3% в группе плацебо; относительный риск (ОР) = 1,63, 95% ДИ 1,45-1,84, $p < 0,001$) и ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40% improvement – клинический критерий оценки эффективности лечения на 40% при анкилозирующем спондилите) (37,1% против 17,6%; ОР = 2,12, 95% ДИ 1,75-2,56, $p < 0,001$). Анализ подгрупп показал аналогичные результаты для Секукинумаба (ASAS20 – 58,4%, ASAS40 – 36,9%) и Иксекизумаба (ASAS20 – 55,9%, ASAS40 – 37,5%) по сравнению с плацебо. У пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α , ASAS20 отмечался у 61,7%, а у пациентов с резистентностью к ФНО- α – у 47,7% (ОР = 1,27, 95% ДИ 1,06-1,52, $p = 0,01$). По профилю безопасности ингибиторы ИЛ-17 ассоциировались с более высокой частотой инфекций легкой и средней степени тяжести (27,4% против 15,0% в группе плацебо; ОР = 1,82, 95% ДИ 1,40-2,37, $p < 0,001$), однако не увеличивали риск серьезных нежелательных явлений (2,3% против 3,1%, ОР = 0,74, 95% ДИ 0,42-1,33, $p = 0,32$) или летальных исходов (0,17% в обеих группах, ОР = 0,70, 95% ДИ 0,14-3,52, $p = 0,86$). Полученные данные подтверждают высокую эффективность ингибиторов ИЛ-17 в лечении АС, особенно у пациентов с неэффективностью терапии ФНО- α , основным нежелательным явлением остается повышенный риск незначительных инфекций.

К хроническими АИЗ относится БК и ЯК, которые характеризуются нарушением иммунного гомеостаза кишечника, дисрегуляцией провоспалительных цитокинов и активацией врожденного и адаптивного иммунитета, что приводит к развитию стойкого воспаления и повреждению кишечной стенки [16]. Трансмуральное воспаление, характерное для БК, может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта, однако наиболее часто вовлекаются терминальный отдел подвздошной кишки и проксимальная часть толстой кишки. Морфологически

БК характеризуется наличием гранулематозного воспаления, сегментарным поражением кишечника и развитием структурных осложнений, таких как стенозы, свищи и абсцессы. Хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, известное как ЯК, характеризуется диффузным поражением слизистой оболочки, ограниченным пределами кишечной стенки. Воспалительный процесс при ЯК начинается в ректосигмоидном отделе и может распространяться проксимально, охватывая всю толстую кишку (панколит).

Обзор Paramichael K. И соавт. был посвящен изучению эффективности и безопасности Инфликсимаба (ингибитор ФНО- α) в лечении воспалительных заболеваний кишечника, БК, ЯК, на основе данных рандомизированных контролируемых исследований [17]. В исследовании ACCENT I (A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Anti-TNF α Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, Remicade) in the Long-term Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease – Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование анти-TNF α химерного моноклонального антитела (Инфликсимаб, Ремикаде) в длительном лечении пациентов с умеренно и тяжело активной БК) ($n = 335$) комбинированная терапия БК Инфликсимабом обеспечила статистически значимое увеличение ремиссии через 30 недель (39% и 45% против 21% в группе плацебо, $p = 0,003$ и $p = 0,0002$, соответственно). В исследовании SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn Disease – Исследование биологически наивных пациентов и пациентов, не получавших иммунотерапию при болезни Крона) ($n = 508$) комбинированная терапия Инфликсимабом и Азатиоприном (иммунодепрессант) продемонстрировала более высокую эффективность в достижении ремиссии (56,8% против 44,4% при монотерапии Инфликсимабом, $p = 0,02$) и мукозального заживления (43,9% против 30,1%, $p = 0,06$). В исследовании PREVENT (Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing REMICADE® [infliximab] and Placebo in the Prevention of Recurrence in Crohn's Disease Patients Undergoing Surgical Resection Who Are at an Increased Risk of Recurrence – Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, сравнивающее Инфликсимаб и плацебо в профилактике рецидивов у пациентов с БК, перенесших хирургическую резекцию и имеющих повышенный риск рецидива) ($n = 297$) профилактическое назначение Инфликсимаба после хирургического вмешательства снизило частоту эндоскопического рецидива до 30,6% против 60% в группе плацебо ($p < 0,001$).

В исследованиях АСТ 1 и АСТ 2 (Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2 – Активный ЯК исследование 1 и 2) ($n = 364$) Инфликсимаб обеспечил клинический ответ у 45% и 44% пациентов с ЯК через 54 недели по сравнению с 20% в группе плацебо ($p < 0,001$). В ретроспективном исследовании ($n = 7227$) применение Инфликсимаба

снизило частоту колэктомий с 9,97% до 8,88% ($p = 0,03$). Авторы констатируют, что Инфликсимаб обладает высокой эффективностью в лечении умеренно-тяжелых форм БК и ЯК.

В исследовании Князевой О.В. и соавт. была проведена ретроспективная оценка эффективности и переносимости терапии Устекинумабом у пациентов с БК и ЯК средней и тяжелой степени в реальной клинической практике [18]. В исследовании участвовало 54 пациента с ВЗК (42 – БК, 12 – ЯК), получавших хотя бы одну инъекцию Устекинумаба в период с декабря 2019 по ноябрь 2021 гг. в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова. Средний возраст пациентов составил 35,5 лет, средняя длительность заболевания – 9,5 лет (95% ДИ 7,9-11,1). Подавляющее большинство (92,6%) пациентов ранее получали генно-инженерную биологическую терапию. Оценка эффективности проводилась по динамике индекса Беста для БК и индекса Мейо для ЯК, а также по концентрации С-реактивного белка и фекального кальпротектина.

Клинический ответ на третий день терапии, выражавшийся в уменьшении частоты стула, снижении выраженности абдоминального болевого синдрома и улучшении общего самочувствия, был отмечен у 46 (85,2%) из 54 пациентов. Через четыре месяца терапии 19 пациентов (16 – БК, 3 – ЯК) прошли полное обследование. У 16 пациентов с БК средний индекс Беста снизился с 9,31 (95% ДИ 8,52-10,11) до 3,81 (95% ДИ 2,66-4,97) балла ($p < 0,001$), а у 3 пациентов с ЯК индекс Мейо снизился с 9,33 (95% ДИ 3,6-15,07) до 3,33 (95% ДИ 0,46-6,2) балла ($p = 0,11$). Первичная неэффективность Устекинумаба отмечена у 3 пациентов (5,6%), вторичная – у 2 пациентов (3,7%), а в 14,8% случаев терапия была отменена по разным причинам. Достоверных изменений уровня С-реактивного белка и фекального кальпротектина на фоне терапии не выявлено ($p > 0,28$). Результаты исследования подтверждают высокую клиническую эффективность Устекинумаба в индукционной и поддерживающей терапии у пациентов с БК и ЯК средней и тяжелой степени, резистентных к стандартной терапии. Препарат Устекинумаб характеризуется благоприятным профилем безопасности, отсутствием тяжелых нежелательных явлений, требующих отмены препарата, а также высокой скоростью индукции клинического ответа.

В работе Viemans V.B.C. и соавт. оценивалась эффективность, безопасность и применение Тофацитиниба у пациентов с ЯК в условиях рутинной клинической практики [19]. Исследование было основано на данных проспективного национального регистра Dutch Initiative on Crohn and Colitis. В анализ включены 123 пациента с ЯК, получавшие Тофацитиниб в 15 больницах Нидерландов с октября 2018 по ноябрь 2019 года. Оценка эффективности проводилась по частоте стероиднезависимой клинической ремиссии (≤ 2), биохимической ремиссии и комбинированной ремиссии. Безопасность оценивалась по числу нежелательных явлений и их влиянию на терапию. Оценка проводилась на 12-й и 24-й неделе терапии.

Средний период наблюдения составил 24 недели. У большинства пациентов был распространенный колит (51,6%), 95,1% ранее получали ≥ 1 препарат ингибитор ФНО- α , 62,3% – Ведолизумаб, 3,3% – Устекинумаб. Клиническая ремиссия без глюкокортикостероидов достигнута у 35,4% ($n = 35/99$) на 12-й неделе и 28,6% ($n = 22/77$) на 24-й неделе. Биохимическая ремиссия – на 24-й неделе. Комбинированная ремиссия – у 28,4% ($n = 23/81$) на 12-й неделе и 19,3% ($n = 11/57$) на 24-й неделе. Эндоскопическая ремиссия достигнута у 21,2% ($n = 7/33$) пациентов. Анализ предикторов ремиссии показал, что предшествующая терапия Ведолизумабом снижала вероятность клинической ремиссии (ОР 0,33; 95% ДИ 0,11-0,94; $p = 0,033$). Было зарегистрировано 33 нежелательных явления (89 на 100 пациенто-лет), из них 7 (6%) привели к прекращению терапии. Наиболее частые нежелательные явления: кожные реакции ($n = 7$), головная боль ($n = 5$), инфекции ($n = 16$, в т.ч. 4 случая герпеса). Венозных тромбозов не зарегистрировано, но период наблюдения был ограничен. После индукционной терапии наблюдалось повышение уровней холестерина (на 15,7%), липопротеинов высокой плотности (на 17,7%) и липопротеинов низкой плотности (на 21,2%). Через 24 недели 60% пациентов продолжали терапию, 37,4% прекратили лечение.

В данном исследовании Тофацитиниб продемонстрировал эффективность у пациентов с рефрактерным ЯК спустя 24 недели терапии. Но высокая частота нежелательных явлений и отмена терапии указывают на необходимость взвешенного подхода к применению препарата.

В данном исследовании Тофацитиниб продемонстрировал эффективность у пациентов с рефрактерным ЯК спустя 24 недели терапии. Но высокая частота нежелательных явлений и отмена терапии указывают на необходимость взвешенного подхода к применению препарата.

Обсуждение

Анализ современных данных свидетельствует о высокой клинической эффективности антицитокиновой терапии, что выражается в значительном снижении активности заболевания, достижении ремиссии и улучшении качества жизни пациентов. Ингибиторы ФНО- α остаются наиболее изученной группой препаратов и широко применяются в лечении АИЗ. Однако, несмотря на их доказанную эффективность, существует риск развития серьезных инфекционных осложнений, а также частичная потеря терапевтического ответа у некоторых групп пациентов.

Ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-17 демонстрируют выраженную эффективность при заболеваниях, характеризующихся гиперактивацией специфических провоспалительных каскадов. Ингибирование ИЛ-6 приводит к снижению системного воспаления и аутоантительного ответа, что особенно важно при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Ингибиторы ИЛ-17 показали высокую эффективность при анкилозирующем спондилите и псориазическом артрите, однако их применение сопровождается повышенным риском инфекций.

Применение ингибиторов JAK обеспечивает контроль иммунного ответа на молекулярном уровне, однако сопровождается потенциальными рисками, включая гиперкоагуляцию, цитопении и повышение уровня липидов, что требует тщательного мониторинга пациентов и индивидуального подбора терапии.

Несмотря на значительный прогресс в терапии АИЗ, остается ряд нерешенных вопросов. Долговременная безопасность АТ требует дальнейшего изучения. Также необходимы дополнительные исследования, направленные на выявление предикторов ответа на лечение, что позволит оптимизировать персонализированные подходы к терапии.

Выводы

АТ продемонстрировала высокую эффективность и безопасность при лечении различных аутоиммунных заболеваний, что подтверждается снижением активности воспалительного процесса, достижением клинической ремиссии и улучшением качества жизни пациентов. Ингибиторы ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17 и JAK позволяют воздействовать на ключевые звенья патогенеза АИЗ, обеспечивая таргетное подавление воспалительного каскада. Однако их применение сопровождается риском развития инфекционных осложнений, нарушений коагуляции и метаболических изменений, что требует тщательного мониторинга и индивидуального подбора терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol.* 2023; 80: 102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266.
2. Ревматоидный артрит / Всемирная организация здравоохранения // URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis>.
3. Song Y, Li J, Wu Y. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders. *Sig Transduct Target Ther.* 2024; 9: 263. doi: 10.1038/s41392-024-01952-8.
4. Koenen FF, Möhn N, Witte T, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev.* 2023; 22(5): 103312. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103312.
5. Liu C, Chu D, Kalantar ZK, et al. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh).* 2021; 8(15): e2004433. doi: 10.1002/advsc.202004433.
6. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 19: 509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1.
7. Liu E, Perl A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31(3): 307-315. doi: 10.1097/BOR.0000000000000594.
8. Benucci M, Bernardini P, Coccia C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews.* 2023; 22(4): 103276. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103276.
9. Kwon S. Molecular dissection of Janus kinases as drug targets for inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2022; 13: 1075192. doi: 10.3389/fimmu.2022.1075192.
10. Ковалева Ю.С., Казанцев И.В., Айбазова А.А. и др. Антицитокиновая терапия ингибитором интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2024. – Т.100. – №1. – С.93-103. [Kovaleva YuS, Kazantsev IV, Aybazova AA, et al. Anti-cytokine therapy with interleukin-17 inhibitor in patients with moderate and severe psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2024; 100(1): 93-103. doi: 10.25208/vdv15341. (In Russ.)]
11. Di MA, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2023; 402(10416): 2019-2033. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8.
12. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2022; 387(8): 715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302.
13. Mauro D, Thomas R, Guggino G, et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17(7): 387-404. doi: 10.1038/s41584-021-00625-y.
14. Pimenta PRK, Ribeiro da Silva MR, Ribeiro dos Santos JB, et al. Effectiveness and safety of anti-TNF therapy for ankylosing spondylitis: a real-world study. *Journal of Comparative Effectiveness Research.* 2021; 10(6). doi: 10.2217/ceer-2020-0275.
15. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020; 22: 111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w.
16. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review with Temporal Analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023; 21(9): 2211-2221. doi: 10.1016/j.cgh.2022.06.030.
17. Papamichael K, Lin S, Moore M, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019; 10: 2040622319838443. doi: 10.1177/2040622319838443.
18. Князев О.В., Никольская К.А., Чеботарева М.В. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в реальной клинической практике // *Эффективная фармакотерапия.* – 2021. – Т.17. – №39. – С.40-47. [Knyazev OV, Nikolskaya KA, Chebotareva MV, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with inflammatory bowel diseases in real clinical practice. *Effective Pharmacotherapy.* 2021; 17(39): 40-47. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-39-40-47. (In Russ.)]
19. Biemans VBC, Sleutjes JAM, de Vries AC, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Tofacitinib for ulcerative colitis: results of the prospective Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(9): 880-888. doi: 10.1111/apt.15689.