

Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, – новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях

Принципиально важной задачей современной фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) является существенное улучшение качества жизни (КЖ) пациентов, максимально быстрое и полное устранение наиболее неприятных проявлений болезни, восстановление функции и работоспособности. Обсуждению этой проблемы было посвящено совещание, в котором приняли участие специалисты в области терапии различных ИВЗ: академик РАН, д.м.н., профессор Е.Л. Насонов, д.м.н., профессор А.М. Лапа, д.м.н. В.Н. Амирджанова, д.м.н. А.Е. Каратеев, д.м.н. Т.В. Коротаева, д.м.н. О.В. Князев, д.м.н. Т.А. Лисицына, к.м.н. М.М. Хобейш, к.м.н. Е.С. Филатова.

Одним из центральных вопросов стало обсуждение необходимости использования при анализе результатов терапии ИВЗ (ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза и воспалительных заболеваний кишечника) такого показателя, как оценка исходов лечения самим пациентом (*patient's reported outcomes*, PROs). Необходимость его применения связана с тем, что принципиальной целью лечения современными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) является не только достижение низкой активности или ремиссии ИВЗ, но и максимальное улучшение общего состояния и КЖ пациентов. Поэтому такие проявления ИВЗ, как боль, утомляемость, нарушение функции, депрессия и тревога и др., должны обязательно анализироваться в процессе лечения. Развитие этих симптомов определяется основным иммунопатологическим процессом и связано в том числе с системной гиперпродукцией ряда провоспалительных цитокинов. Современные БПВП: ингибиторы Янус-киназы (JAK), в частности тофацитиниб, способны непосредственно блокировать воздействие цитокинов на клетки (подавляя внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT), быстро и эффективно устранять боль, утомляемость и нарушение функции. Применение ингибиторов JAK представляется особенно целесообразным у больных с ИВЗ с высокой воспалительной активностью и выраженными клиническими проявлениями.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; ревматоидный артрит; псориатический артрит; псориаз; язвенный колит; *patient's reported outcomes* (PROs); ингибиторы JAK; тофацитиниб.

Для ссылки: Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, – новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. Современная ревматология. 2021;15(5):121–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127

Patient's reported outcomes – a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases

A fundamentally important task of modern pharmacotherapy of immunoinflammatory diseases (IID) is a significant improvement in the quality of life (QOL) of patients, the fastest and most complete elimination of the most unpleasant manifestations of the disease, restoration of function and working capacity. Specialists in the therapy of various IID took part in panel dedicated to the discussion of this problem: Professor E.L. Nasonov, PhD., member of the Academy of Science; Professor A.M. Lila, PhD; V.N. Amirjanova, PhD; A.E. Karateev, PhD; T.V. Korotaeva, PhD; O.V. Knyazev, PhD; T.A. Lisitsyna, PhD; M.M. Hobeish, PhD; E.S. Filatova, PhD.

One of the central issues was the discussion of the need to use the patient's reported outcomes (PROs) indicator in analyzing the results of IID therapy (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and inflammatory bowel disease). The need for its use is due to the fact that the principal goal of treatment with modern disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is not only to achieve low activity or remission of IID, but also to maximize the general condition and QOL of patients. Therefore, such manifestations of IID as pain, fatigue, dysfunction, depression and anxiety, etc., must be analyzed in the course of treatment. The development of these symptoms is determined by the main immunopathological process and is associated, among others, with systemic overproduction of a number of pro-inflammatory cytokines. Modern DMARDs: Janus kinase (JAK) inhibitors, in particular tofacitinib, are capable of directly blocking the effect of cytokines on cells (suppressing the intracellular JAK / STAT signaling pathway), quickly and effectively eliminating pain, fatigue and dysfunction. The use of JAK inhibitors seems to be especially appropriate in patients with IID with high inflammatory activity and severe clinical manifestations.

Key words: immune-inflammatory diseases; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; psoriasis; ulcerative colitis; *patient's reported outcomes* (PROs); JAK inhibitors; tofacitinib.

For reference: *Patient's reported outcomes – a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):121–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127*

В последние годы возможности терапии тяжелых, быстро инвалидизирующих иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) существенно расширились. Ранняя диагностика, постоянный контроль состояния больных в процессе лечения, оптимизация применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), широкое использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовос-

палительных препаратов (тсБПВП) обеспечивают достижение ремиссии или низкой активности болезни у большинства пациентов с данной патологией [1].

Принципиально важной задачей современной фармакотерапии ИВЗ становится существенное улучшение качества жизни (КЖ) пациентов, максимально быстрое и полное устранение наиболее неприятных проявлений болезни, восстановление функции и работоспособности. Обсужде-

нию этой проблемы было посвящено совещание, в котором приняли участие специалисты в области терапии различных ИВЗ: академик РАН, профессор Е.Л. Насонов, д.м.н., профессор А.М. Лиля, д.м.н. В.Н. Амирджанова, д.м.н. А.Е. Картеев, д.м.н. Т.В. Коротаева, д.м.н. О.В. Князев, д.м.н. Т.А. Лисицына, к.м.н. М.М. Хобейш, к.м.н. Е.С. Филатова.

К сожалению, оценка результатов терапии ИВЗ лишь на основании стандартных показателей активности, таких как DAS28, DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis), PASI (Psoriasis Activity and Severity Index), шкала Мейо, не всегда позволяет определять динамику самочувствия пациентов. Так, J.S. Smolen и соавт. [2] в статье, посвященной несоответствию оценки результатов лечения ревматоидного артрита (РА) пациентом и врачом, пишут: «Важно, что пациенты, оценивая активность РА, в первую очередь концентрируются на боли и скованности, а врачи – на воспаленных суставах и С-реактивном белке или скорости оседания эритроцитов». В серии работ показано, что даже при достижении ремиссии или низкой активности ИВЗ у 10–30% больных сохраняются боль, утомляемость и признаки депрессии [3–7].

Данный факт заставляет рассматривать динамику наиболее распространенных и неприятных симптомов, существенно влияющих на КЖ пациентов, как один из принципиально важных аспектов оценки результатов лечения ИВЗ. Это стало основанием для широкого внедрения в протоколы рандомизированных клинических исследований (РКИ) и рутинную клиническую практику оценки исходов лечения самим пациентом (*patient's reported outcomes, PROs*), включая такие проявления, как боль, утомляемость, нарушение функции, психические расстройства (депрессия и тревожность) и общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) [8].

Применение PROs

В последние годы использование PROs расширилось. В частности, метаанализ 250 исследований БПВП при РА показал, что оценка функции проводилась в 68,0% случаев, боли – в 40,0%, ООСЗ – в 49,2%, КЖ – в 18,4% и утомляемости – в 14,4% [9]. Эксперты GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) и OMERACT (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials) отметили, что при анализе эффекта терапии при псориатическом артрите (ПсА) акценты смещаются в сторону проявлений болезни, влияющих на самочувствие пациентов. Так, с 2006 по 2016 г. стали чаще использоваться такие показатели, как выраженность патологии опорно-двигательного аппарата (периферический артрит, энтезит, дактилит и поражение позвоночника), кожные проявления (псориаз кожи и онихопатия), боль, ООСЗ, физическая функция, КЖ, усталость и системное воспаление [10]. Представленные в 2021 г. рекомендации экспертов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) также поддерживают включение PROs в повседневную практику ведения больных с ИВЗ для более целостного и ориентированного на пациента подхода к лечению с целью повышения его эффективности.

Общие проявления болезни существенно влияют на КЖ пациентов с псориазом. Как показал опрос 1221 больного ПсА и псориазом, проведенный в Дании, Норвегии и Швеции (исследование NORPAPP), среди наиболее важных признаков болезни были названы нарушение функции, инсомния, депрессия и тревога. При этом 31,5% пациентов были не удовлетворены результатом лечения метотрексатом

(МТ), а 17,3% – ГИБП [11]. Неудовлетворенность терапией ГИБП у пациентов с псориазом была выше – 30,4%. По мнению экспертов, при обследовании таких больных в клинической практике, помимо оценки тяжести кожных проявлений, необходимо учитывать нарушение функции, боль в суставах, коморбидность, переносимость назначенных препаратов и бремя расходов на их приобретение [12].

Проблемы, связанные с сохранением симптомов колита при эндоскопической ремиссии язвенного колита (ЯК), были отмечены в метаанализе пяти исследований (n=2132). Лишь 40% лиц с эндоскопической ремиссией (эндоскопический счет Мейо 0–1) имели нормальную частоту стула [13]. По данным других работ, 23,5% этих пациентов продолжают испытывать симптомы раздраженного кишечника, депрессию и тревожность [14].

В последнее время при лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) стали оценивать такие PROs, как частота стула и КЖ, с этой целью используют опросник для определения качества жизни пациентов с ВЗК (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ). Однако, согласно метаанализу 83 исследований (n=17 737), выполненных преимущественно после 2006 г., мониторинг PROs проводился только в 29,4% работ [15].

Связь хронической боли с иммунным воспалением

Развитие хронической боли, утомляемости и психоэмоциональных расстройств при ИВЗ связано с основным иммунопатологическим процессом. Разрушение высокодифференцированных клеток и межклеточного матрикса, вызванное воздействием аутоантител, иммунных комплексов и медиаторов воспаления, приводит к образованию аллогенов (брадикинина, серотонина, гистамина и др.), а также молекулярного паттерна повреждения (Damage-associated molecular patterns, DAMP), содержащего белки теплового шока, продукты распада ДНК и протеинов, свободные жирные кислоты, ионы K^+ и Ca^{2+} и др. Эти вещества активируют периферические ноцицепторы, вызывая ощущение боли, а также усиливают местную воспалительную реакцию, стимулируя хемотаксис макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Клетки воспалительного ответа синтезируют медиаторы воспаления: простагландин (ПГ) E_2 , лейкотриен V_4 , фактор роста нервов, Р-селектин, брадикинин и др., цитокины: (интерлейкин) ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон γ и др., а также хемокины: CXCL8, CCL2-5, CCL11, CXCL10 и др., вызывающие нарастающую сенситизацию болевых рецепторов, что приводит к периферической гипералгезии и усилению болевой афферентации [16]. Ключевую роль при этом играет гиперпродукция цитокинов. Например, ИЛ6, концентрация которого значительно повышается при системном иммунном процессе, после взаимодействия с клеточным рецептором ИЛ6R и гликопротеином g150, а также активации внутриклеточного сигнального пути (ВСП) JAK/STAT, «включает» экспрессию генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления (гены компонентов циклооксигеназы – ЦОГ2, –матриксной ПГЕ $_2$ -синтазы и металлопротеиназ). При этом ИЛ6 оказывает влияние на ноцицептивную систему на уровне не только периферических болевых рецепторов, но и вышележащих отделов нервной системы, передавая воспалительный сигнал через гематоэнцефалический барьер при

взаимодействии с эндотелиальными клетками и нейроглией [17, 18].

Центральная сенситизация и психоэмоциональные нарушения при ИВЗ

Принципиальное значение в развитии хронической боли при ИВЗ имеет феномен центральной сенситизации (ЦС). Длительная болевая афферентация приводит к накоплению в периневральном пространстве ионов и нейромедиаторов, которые вызывают активацию ряда потенциал- и лигандзависимых клеточных рецепторов (TRPV1, NMDA, P2X3 и др.), открытие связанных с ними ионных каналов и изменение трансмембранного потенциала нейронов, что значительно ослабляет действие последних и снижает болевой порог. Реакция нейроглии стимулирует ноципластические изменения: длительная активация болевых нейронов вызывает процесс «асептического нейронального воспаления», сопровождающийся продукцией различных медиаторов и нейротрофинов. Следствием ЦС являются гипералгезия и аллодиния, а также стойкая активация центров мозга, отвечающих за эмоциональные переживания и поведенческие реакции [16–18].

Как было отмечено выше, значительную роль в формировании ЦС играет системное повышение уровня цитокинов (ИЛ6, ИЛ1, ФНО α), способных прямо (транс-сигналинг) и опосредованно воздействовать на нейроглию и нейроны ноцицептивной системы. Кроме этого, гиперпродукция цитокинов оказывает влияние на соматосенсорную и нейроэндокринную системы. Возникающие при этом нарушения в серотонинергической системе и оси гипоталамуса – гипофиза – надпочечники (в частности, дисбаланс синтеза мелатонина, кортикотропин-рилизинг-фактора и аденокортикотропного гормона) лежат в основе развития таких проявлений ИВЗ, как депрессия, слабость и инсомния [16–19].

Согласно количественной оценке результатов проведенных исследований, у больных РА депрессия по критериям PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) отмечается в 38,8% случаев, по опроснику HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) >8 и >11 – в 34,2 и 14,2% соответственно, большое депрессивное расстройство – в 16,8% [20]. У пациентов с ПсА частота клинически выраженной депрессии составляет 9–22%, тревожности 15–30% [21], тогда как при ВЗК эти нарушения выявляются в 25,2 и 32,1% соответственно [22].

Имеется четкая ассоциация между уровнем системного воспаления и психоэмоциональными нарушениями. Это демонстрирует метаанализ 107 исследований, в которых было проведено сравнение концентрации цитокинов и СРБ у 5163 больных депрессией и 5083 здоровых лиц. Так, концентрация ИЛ6 была значимо выше у лиц, страдавших депрес-

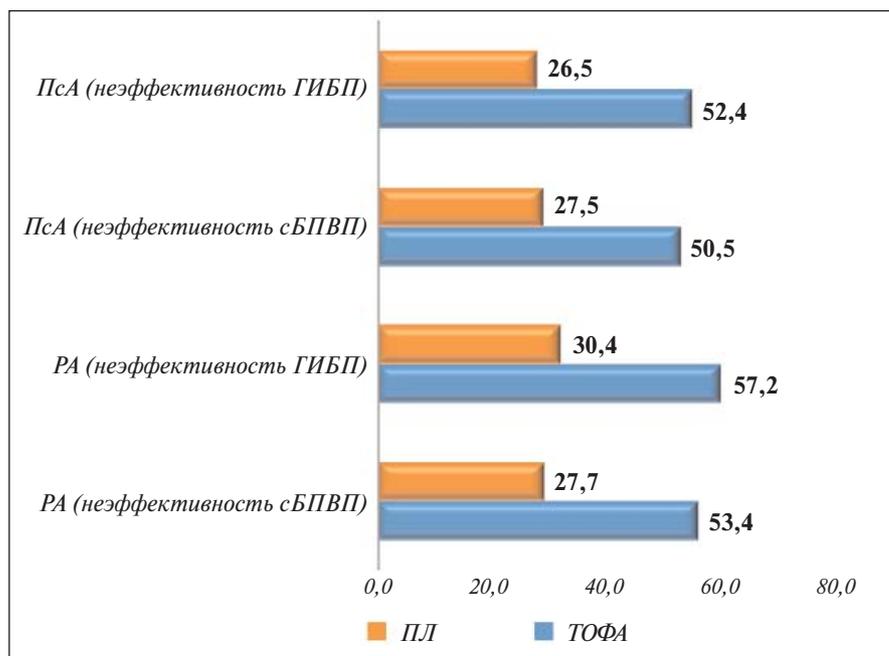


Рис. 1. Уменьшение боли >20% через 3 мес при использовании ТОФА 5 мг 2 раза в день у пациентов с РА и ПсА с предшествующей неэффективностью СБПВП или ГИБП (иФНО α); адаптировано из [27]), % пациентов. Здесь и на рис. 2: ПЛ – плацебо
Fig. 1. Reduction of pain >20% after 3 months with the use of TOFA 5 mg 2 times a day in patients with RA and PsA with previous ineffectiveness of synthetic DMARDs or biologic DNARDs (iFNO α); adapted from [27]), % of patients. Here and in Fig. 2: PL – placebo

сией: размер эффекта (g) составил 0,61 (95% доверительный интервал, ДИ 0,39–0,82; $p < 0,0001$). Сходный результат был получен в отношении ФНО α , ИЛ1 α и ИЛ1 β , а также СРБ [23]. При этом препараты, подавляющие активность ИЛ6, значимо уменьшали симптомы депрессии, что было показано в метаанализе 18 исследований ($n = 10\,743$), в которых изучалась эффективность ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6), ФНО α (иФНО α), ИЛ12/23, CD20, ЦОГ2, BLyS (B-lymphocyte stimulator) и p38/MAPK14 (Mitogen-activated protein kinase 14). Результат был наиболее высок для иИЛ6: SMD (Standardised Mean Difference) – 0,8 (95% ДИ 0,72–1,41). Интересно, что иФНО α таким действием не обладали: SMD – 0,30 (95% ДИ –0,08–0,67) [24].

Усталость – характерное проявление ИВЗ, во многом определяющее общее плохое самочувствие и значительное ухудшение КЖ. Причиной усталости является системное воспаление, которое сопровождается психоэмоциональными и нейроэндокринными нарушениями, инсомнией, снижением уровня кортизола и гормонов щитовидной железы, а также биомеханическими нарушениями и саркопенией. Усталость и повышенная утомляемость отмечается примерно в 75% случаев при РА и примерно в 50% при ПсА (28% пациентов оценивают их как выраженные) [25, 26].

Ингибитор JAK тофацитиниб: устранение основных симптомов ИВЗ

Применение современных БПВП обеспечивает эффективное подавление аутоиммунного и иммуновоспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза ИВЗ. Терапия ГИБП и тСБПВП позволяет не только добиться низкой активности или ремиссии заболевания, но и существенного

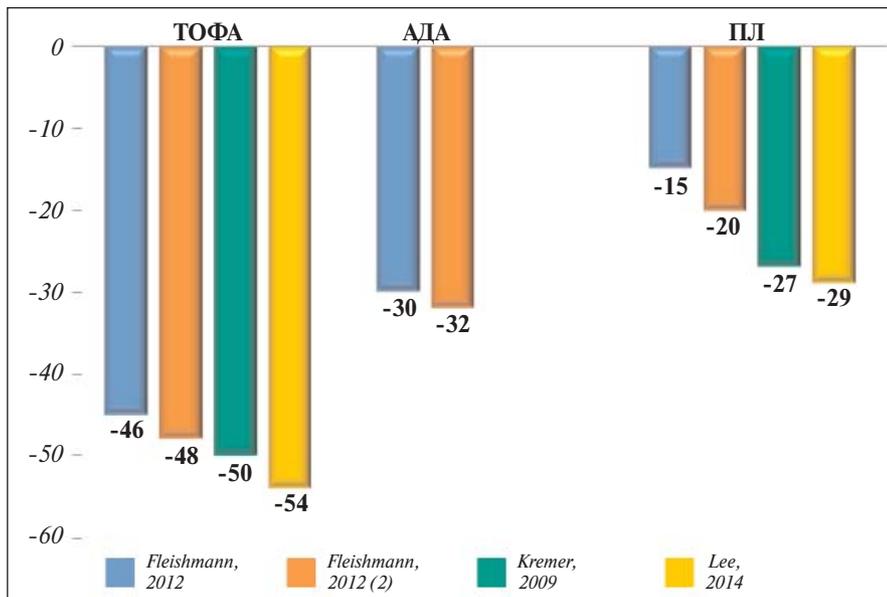


Рис. 2. Снижение интенсивности боли через 3 мес при использовании монотерапии ТОФА 5 мг 2 раза в день, АДА 40 мг 1 раз в 2 нед и ПЛ у пациентов с РА (метаанализ 12 РКИ); адаптировано из [28], % пациентов

Fig. 2. Reduction of pain intensity after 3 months with the use of TOFA monotherapy 5 mg 2 times a day, ADA 40 mg 1 time in 2 weeks and PL in patients with RA (meta-analysis of 12 RCTs); adapted from [28], % of patients

уменьшения выраженности наиболее неприятных симптомов, улучшения функциональной способности и КЖ пациентов. В этом плане большой интерес представляет использование ингибиторов JAK, блокирующих ВСП JAK₁₋₃/STAT₁₋₆ и препятствующих развитию провоспалительного действия целой группы цитокинов. Ингибиторы JAK предупреждают цитокин-опосредованную экспрессию генов, ответственных за синтез медиаторов и клеточных рецепторов, играющих ключевую роль в развитии боли, ЦС и формировании психоэмоциональных нарушений. Поэтому тсБПВП демонстрируют хороший и быстрый эффект в отношении PROs, в частности интенсивности боли, утомляемости и функциональной способности [1, 16]. Так, терапия ингибитором JAK тофацитинибом (ТОФА) позволяет достичь низкой активности и ремиссии у пациентов с РА, ПсА и ЯК и оказывает положительное влияние на PROs. В частности, ТОФА обладает выраженным анальгетическим действием, что было отмечено в метаанализе серии РКИ, включавших больных РА и ПсА с предшествовавшей неэффективностью сБПВП или иФНОα (ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Step, OPAL Broaden, OPAL Beyond; рис. 1). В среднем уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группах ТОФА составило от 21,7 до 27,2 мм, в группах плацебо – от 7,7 до 10,5 мм (p<0,001) [27].

Было показано, что при РА монотерапия ТОФА 10 мг/сут более эффективна, чем использование адалимумаба (АДА) 40 мг/нед. Так, среднее снижение интенсивности боли через 12 нед при терапии ТОФА достигало 46–54%, а АДА – 30–32% (рис. 2). Аналогичный результат отмечался в отношении функциональных нарушений: динамика HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) при применении ТОФА 10 мг/сут составила 35–60%, АДА – 24% [28].

Результаты суммарного анализа данных трех РКИ (ORAL Scan, ORAL Standart и ORAL sync) выявили, что назначение ТОФА в комбинации с сБПВП при РА обеспечивало минимальное клинически значимое улучшение функции (HAQ-DI) у 66,8% больных и уменьшение утомляемости у 55,5% (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F – шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний – усталость) [29].

В исследовании OPAL Beyond, включавшем 442 больных ПсА, ТОФА 10 мг/сут по эффективности не уступал АДА 40 мг/нед: динамика боли в группах ТОФА, АДА и плацебо через 12 нед составила по ВАШ -21,5, -21,9 и -10,2 мм, по HAQ-DI – -0,35, -0,38 и -0,18 и по шкале FACIT-F – 7, 6 и 3,3 соответственно [30].

Действие ТОФА развивалось очень быстро. По данным двух РКИ, у больных РА через 2 нед применения этого препарата в качестве монотерапии или в комбинации с сБПВП интенсивность боли по ВАШ снизилась

на 12 и 17 мм, тогда как в группе плацебо – лишь на 7,5 и 8 мм [31]. При ПсА уменьшение боли >30% через 2 нед приема ТОФА было достигнуто более чем у 30% пациентов [32].

Эффективность ТОФА при лечении бляшечного псориаза подтверждена в метаанализе 6 РКИ (n=5204). К 16 нед применения ТОФА в дозе 5 и 10 мг дважды в день 44,0 и 59,1% больных соответственно оценивали состояние кожи как «чистая» и «почти чистая», а в группе плацебо таких пациентов в целом было лишь 10,0%. Оценка PASI75 была достигнута у 43,1; 59,4 и 8,9% пациентов соответственно (p<0,001). Важно, что такие показатели как DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни) ≤ 1 и ISI (Itch Severity Item – индекс выраженности зуда) ≤ 1, относящиеся к PROs, гораздо чаще достигались на фоне ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в день (27,7 и 44,3% и 43,0 и 60,9% соответственно), чем плацебо (5,3 и 10,5% соответственно) [33].

Хорошие результаты получены при лечении ТОФА у пациентов с ЯК. По данным метаанализа 28 РКИ, через 6 мес терапии частота ремиссии составила 32,3%, через 12 мес – 38,0% [34]. При этом наблюдалось существенное улучшение как общего состояния больных, так и КЖ. Исследование OStAVE Induction 1 и 2, в котором участвовали 905 пациентов с ЯК, получавших ТОФА, и 234 больных группы плацебо, выявило значимое различие между группой активного лечения и плацебо по сокращению частоты опорожнения кишечника, уменьшению боли в животе и эпизодов ректального кровотечения, а также усталости и нарушений сна, улучшению эмоционального состояния [35].

Использование PROs в исследованиях и рутинной практике

Значение анализа PROs в научной и клинической работе неоспоримо. Для этого необходимо применять стандарт-

ные валидированные опросники. Так, динамика боли отслеживается с помощью удобных и репрезентативных шкал – ВАШ или числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ). Нередко для оценки болевых ощущений применяется ВРІ (Brief Pain Inventory – Краткий опросник боли), представляющий собой набор шкал, в которых предлагается определить выраженность боли в настоящий момент, а также выраженность средней, наиболее сильной и наиболее слабой боли за последнюю неделю, динамику уменьшения боли в процентах, по мнению пациента, и ряд других показателей. Использование ВРІ дает более развернутую структуру болевых ощущений у конкретного пациента и в целом лучше отражает их изменение в процессе лечения, чем просто оценка боли по ВАШ [36].

Для определения депрессии и тревоги наиболее часто используется HADS – госпитальная шкала депрессии и тревоги [37]. Анализ утомляемости опирается на такие инструменты, как шкала FACIT-F, BFI (Big Five Inventory – краткий опросник усталости), FSS (Fatigue Severity Scale – шкала тяжести усталости). В ряде случаев допускается применение наиболее простых методов – ЧРШ оценки усталости и ВАШ усталости [38].

Основным инструментом определения функциональных нарушений является HAQ-DI (анкета для оценки состояния здоровья – индекс инвалидности). Состояние КЖ исследуют при помощи опросников SF36 (Short Form-36) и EuroQoL-5D (European Quality of Life Questionnaire) [39]. При отдельных нозологических формах применяют специальные опросники, в частности упомянутые выше DLQI (при псориазе) и IBDQ (при ЯК).

Принципиальное значение имеют самооценка больным своего состояния – глобальная оценка активности (Patient Global Assessment, PtGA) и ООСЗ. В ряде работ низкий уровень глобальной оценки активности больным приравнивается к объективно низкому уровню активности болезни [29].

Ранее ингибиторы JAK использовались для лечения РА лишь при неэффективности предшествующей терапии ГИБП. Однако в настоящее время, согласно рекомендациям EULAR (2019) по лечению РА (принятым Ассоциацией ревматологов России), применение ингибиторов JAK уже не относится к стратегии «второй линии», а является равноценным с ГИБП методом лечения. Ингибиторы JAK наравне с ГИБП могут назначаться больным РА при недостаточном эффекте СБПВП и/или ГИБП. По сути, данная рекомендация оставляет за лечащим врачом выбор стратегии лечения рефрактерного к предшествующей терапии РА [40].

И здесь оценка PROs будет иметь ключевое значение. Данные, подтверждающие хороший и быстрый результат терапии ингибиторами JAK (ТОФА, в частности) в отноше-

нии PROs, позволяют обсуждать приоритетное назначение этих препаратов пациентам с ИВЗ, испытывающим выраженные страдания, связанные с хронической болью, утомляемостью, депрессией и общим плохим самочувствием.

На основании проведенного обсуждения были сформулированы следующие положения:

1. Эффективный контроль основных, наиболее тягостных симптомов ИВЗ, рассматриваемых в рамках PROs, таких как боль, утомляемость, нарушение функции и психические расстройства (депрессия, тревожность), – принципиальная задача ведения пациентов.

2. Развитие хронической боли, утомляемости и психических расстройств следует рассматривать как прямое проявление иммунопатологического процесса, лежащего в основе патогенеза РА, ПсА, псориаза и хронических ВЗК.

3. Одним из центральных механизмов возникновения хронической боли при ИВЗ, является ЦС – нейропластический процесс, определяющий повышение возбудимости нейронов ноцицептивной системы, значительное снижение болевого порога, формирование феноменов распространенной боли, гипералгезии и аллодинии. Системное иммунное воспаление оказывает опосредованное и прямое негативное действие на соматосенсорную систему, способствуя развитию ЦС.

4. Применение современных БПВП, составляющих основу патогенетической терапии ИВЗ, таких как ингибиторы JAK, позволяет добиться не только низкой активности и/или ремиссии, но и значительного улучшения КЖ пациентов, что связано с быстрым и существенным уменьшением выраженности основных, наиболее тяжелых проявлений болезни.

5. Ингибиторы JAK за счет блокады внутриклеточных сигнальных путей JAK/STAT эффективно снижают продукцию медиаторов боли и воспаления, тем самым оказывая значительное обезболивающее действие и эффективно уменьшая выраженность других симптомов, рассматриваемых в рамках PROs. По данным РКИ, ингибиторы JAK (в частности, ТОФА) превосходят СБПВП (MT) и ГИБП (АДА) по влиянию на симптомы болезни, которые относятся к PROs.

6. Изучение параметров КЖ и PROs (боль, утомляемость, нарушение функции и психические расстройства) с помощью специальных опросников является обязательным при определении эффективности современной терапии ИВЗ с использованием ГИБП и ингибиторов JAK.

7. Наличие выраженной боли, утомляемости и психических расстройств может расцениваться как дополнительное показание для назначения ингибиторов JAK при ИВЗ в рамках концепции персонифицированной медицинской помощи.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназа 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. 2019;57(1):8-16. (In Russ.)).
2. Smolen JS, Strand V, Koenig AS, et al. Discordance between patient and physician assessments of global disease activity in rheumatoid arthritis and association with work productivity. *Arthritis Res Ther.* 2016 May 21;18(1):114. doi: 10.1186/s13075-016-1004-3.

3. Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. A Systematic Literature Review of Residual Symptoms and Unmet Need in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jul 3. doi: 10.1002/acr.24369. Online ahead of print.
4. Aletaha D, Wang X, Zhong S, et al. Differences in disease activity measures in

- patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not Boolean remission. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Apr;50(2):276-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.005.
5. Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther.* 2011 Jun 8;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353.
6. Kilic G, Kilic E, Nas K, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with psoriatic arthritis: is a new disease activity index required? *Rheumatol Int.* 2019 Jan;39(1):73-81. doi: 10.1007/s00296-018-4201-3. Epub 2018 Nov 13.
7. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП и др. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. Колопроктология. 2019;18(4):86-99. [Belousova EA, Abdulganieva BI, Alekseeva OP, et al. Experience of tofacitinib using in therapy of ulcerative colitis in real clinical practice. *Koloproktologia.* 2019;18(4):86-99. (In Russ.)].
8. Nikiphorou E, Santos E, Marques A, et al. 2021 EULAR recommendations for the implementation of self-management strategies in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1278-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220249. Epub 2021 May 7.
9. Kilic L, Erden A, Bingham CO, et al. The Reporting of Patient-reported Outcomes in Studies of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of 250 Articles. *J Rheumatol.* 2016 Jul;43(7):1300-5. doi: 10.3899/jrheum.151177.
10. Ogdie A, de Wit M, Duffin K, et al. Defining Outcome Measures for Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA-OMERACT Working Group. *J Rheumatol.* 2017 May;44(5):697-700. doi: 10.3899/jrheum.170150.
11. Tveit K, Duvetorp A, Østergaard M, et al. Treatment use and satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019 Feb;33(2):340-354. doi: 10.1111/jdv.15252. Epub 2018 Nov 28.
12. Svoboda SA, Ghamrawi RI, Owusu DA, et al. Treatment Goals in Psoriasis: Which Outcomes Matter Most? *Am J Clin Dermatol.* 2020 Aug;21(4):505-11. doi: 10.1007/s40257-020-00521-3.
13. Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec;5(12):1053-62. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30300-9. Epub 2020 Oct 2.
14. Narula N, Alshahrani AA, Yuan Y, et al. Patient-Reported Outcomes and Endoscopic Appearance of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;17(3):411-8.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.015. Epub 2018 Jun 18.
15. Ma C, Panaccione R, Fedorak RN, et al. Heterogeneity in definitions of endpoints for clinical trials of ulcerative colitis: a systematic review for development of a core outcome set. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;16(5):637-47.e13. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.025. Epub 2017 Aug 24.
16. Salaffi F, Giacobazzi G, Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag.* 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
17. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Nov 1;57(11):1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391.
18. Sebba N. Pain: A Review of Interleukin-6 and Its Roles in the Pain of Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2021 Mar 5;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388. eCollection 2021.
19. Maqbool S, Ihtesham A, Langove MN, et al. Neuro-dermatological association between psoriasis and depression: an immune-mediated inflammatory process validating skin-brain axis theory. *AIMS Neurosci.* 2021 Mar 10;8(3):340-354. doi: 10.3934/Neuroscience.2021018. eCollection 2021.
20. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Dec;52(12):2136-48. doi: 10.1093/rheumatology/ket169. Epub 2013 Sep 3.
21. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019 Jun;22(6):967-73. doi: 10.1111/1756-185X.13553. Epub 2019 Apr 26.
22. Barberio B, Zamani M, Black CJ, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 May;6(5):359-70. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5. Epub 2021 Mar 12.
23. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:901-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.010. Epub 2020 Feb 27.
24. Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry.* 2020 Jun;25(6):1275-85. doi: 10.1038/s41380-019-0471-8. Epub 2019 Aug 19.
25. Dey M, Parodis I, Nikiphorou E. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Mechanisms, Measures and Management. *J Clin Med.* 2021 Aug 13;10(16):3566. doi: 10.3390/jcm10163566.
26. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Dec;47(3):351-60. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.010.
27. Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, et al. Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open.* 2020 Feb;6(1):e001042. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001042.
28. Boyce EG, Vyas D, Rogan EL, et al. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis - review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2016 Jan 14;7:1-12. doi: 10.2147/PROM.S62879. eCollection 2016.
29. Strand V, Kaine J, Alten R, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther.* 2020 Oct 15;22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7.
30. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open.* 2019 Jan 11;5(1):e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808. eCollection 2019.
31. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* May-Jun 2016;34(3):430-42. Epub 2016 Apr 28.
32. De Vlam K, Ogdie A, Bushmakin AG, et al. Median time to pain improvement and the impact of baseline pain severity on pain response in patients with psoriatic arthritis treated with tofacitinib. *RMD Open.* 2021 Jul;7(2):e001609. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001609.
33. Strober B, Gottlieb A, van de Kerkhof P, et al. Benefit-risk profile of tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis across six clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019 Jan;180(1):67-75. doi: 10.1111/bjd.17149. Epub 2018 Oct 10.
34. Taneja V, El-Dallal M, Haq Z, et al. Effectiveness and Safety of Tofacitinib for Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Sep 9. doi: 10.1097/MCG.0000000000001608. Online ahead of print.
35. Dubinsky MC, DiBonaventura M,

- Fan H, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Items in Phase 3 Randomized Controlled Induction Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jun 15;27(7):983-993. doi: 10.1093/ibd/izaa193.
36. Heiberg Agerbeck A, Martiny FHJ, Jauernik CP, et al. Validity of Current Assessment Tools Aiming to Measure the Affective Component of Pain: A Systematic Review. *Patient Relat Outcome Meas*. 2021 Jul 6;12:213-26. doi: 10.2147/PROM.S304950.
37. Von Glischinski M, von Brachel R, Thiele C, Hirschfeld G. Not sad enough for a depression trial? A systematic review of depression measures and cut points in clinical trial registrations. *J Affect Disord*. 2021 Sep 1; 292:36-44. doi: 10.1016/j.jad.2021.05.041.
38. Machado MO, Kang NC, Tai F, et al. Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol*. 2021 Sep;60(9):1053-69. doi: 10.1111/ijd.15341. Epub 2020 Dec 10.
39. Mease P, Strand V, Gladman D. Functional impairment measurement in psoriatic arthritis: Importance and challenges. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Dec;48(3):436-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.010.
40. Smolen JS, Landewe RB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.08.2021/27.09.2021/29.09.2021

Материал подготовлен д.м.н. А.Е. Каратеевым

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Pfizer. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>