



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита

А.М. Сатыбалдыев¹, М.А. Сатыбалдыева¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ “Институт ревматологии им. В.А. Насоновой” РАН,

²Кафедра ревматологии Института профессионального образования

ФГБОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова”, Москва

Рассматриваются результаты клинических исследований, которые позволили сформулировать предварительные показания для назначения тоцилизумаба при гигантоклеточном артериите и ревматической полимиалгии: в качестве препарата “первой линии” в комбинации с глюкокортикоидами у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями для быстрого снижения дозы глюкокортикоидов; в качестве препарата “второй линии” у больных, которые нуждаются в комбинированной терапии, а также при рефрактерности к метотрексату, плохой переносимости этого препарата или высоком риске развития нежелательных реакций на фоне лечения метотрексатом; в качестве препарата “второй линии” при частом рецидивировании иммуновоспалительного процесса на фоне снижения дозы глюкокортикоидов.

Ключевые слова. *Ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, лечение, тоцилизумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 47-53.

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) — иммуновоспалительные ревматические заболевания, развивающиеся у лиц в возрасте 50 лет и старше [1-4]. ГКА — васкулит с преимущественным поражением артерий крупного и среднего калибров, обычно сочетающийся с выраженным системным воспалительным синдромом, который может наблюдаться при отсутствии тяжелого поражения сосудов. Развитие ГКА характеризуется образованием гранулем в пораженных сосудах, которые представляют организованную лимфоидную микроструктуру, состоящую из двух основных клеточных популяций — макрофагов (определяются также как гистиоциты, образующие гигантские клетки), и CD4⁺ Т-клеток [5]. Спектр патофизиологических и клинических проявле-

ний ГКА включает в себя два частично перекрещивающихся фенотипа, проявляющихся преимущественным поражением краниальных и/или экстракраниальных артерий (ГКА крупных артерий) [5]. Основной клинический признак воспаления артерий — “вазоокклюдивные” нарушения, ведущие к тканевой ишемии, наиболее часто потере зрения (ишемическая оптическая нейропатия), реже аневризмы вплоть до разрыва сосудов, требующие реконструктивных сосудистых операций. Развитие ГКА нередко сопровождается генерализованными болями и скованностью мышц шеи, верхних и нижних конечностей [3,4]. Этот симптомокомплекс определяется как РПМ. Симптомы РПМ наблюдаются у 40-60% пациентов с ГКА, а у 16-21% пациентов с РПМ может развиваться ГКА, особенно при отсутствии лечения [5,6]. При использовании высокочувствительных ультразвуковых исследований и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой у 80% пациентов с ГКА и у трети пациентов с РПМ обнаруживают субклиническое воспаление крупных сосудов, которое коррелирует с резистентностью к стандартной терапии [7-10].

Патогенез ГКА и РПМ

В основе патогенеза ГКА лежат несколько взаимосвязанных иммунопатологических процессов, которые частично могут протекать независимо друг от друга и характеризуются патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета, ведущей в первую очередь к формированию гранулем в стенке воспаленных артерий [5,11]. Системный компонент ГКА не имеет специфической органной локализации и проявляется лихорадкой неясного генеза, конституциональными симптомами (похудание, ночные поты, общее недомогание и др.) и, вероятно, симптомокомплексом, характерным для РПМ. Однако, конкретные

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А

ТАБЛИЦА 1. Иммунологические субтипы ГКА

	Th1 субтип	Th17 субтип	Th21 субтип	?
“Индукторные” цитокины	ИЛ-12, ИЛ-18	ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23	?	?
T клетки	Th1 клетки	Th17 клетки, Трег клетки	?	?
Эффекторные цитокины	ИФН- γ , ИЛ-2	ИЛ-17, ИЛ-21	ИЛ-21	ИЛ-9, ИЛ-22
Клетки-мишени	Макрофаги, СГМК, ЭК	Макрофаги, СГМК, ЭК	CD8, ЕК-клетки, Th17 клетки	?
Патофизиологические эффекты	Активация макрофагов, пролиферация СГМК, активация ЭК	Рекрутирование иммунных клеток, амплификация иммунного ответа	Рост T клеток, цитотоксичность T клеток и ЕК клеток, образование Th17 клеток	?
Чувствительность к ГК	-	+	+	?

Примечание: СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки, ЭК – эндотелиальные клетки, ЕК-клетки – естественные киллерные клетки

иммунные механизмы, лежащие в основе РПМ, до конца неясны. Характерными лабораторными нарушениями, отражающими системное воспаление, является выраженное увеличение СОЭ, содержания С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоидного белка А (*serum amyloid A protein – SAA*) [12,13]. Острофазовые белки могут не только отражать выраженность системного воспаления, но и принимать участие в иммунопатогенезе ГКА. В недавних исследованиях было показано, что SAA индуцирует синтез “провоспалительных” цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-8 в эксплантатах височной артерии, способствует ангиогенезу и росту миофибробластов [14]. Резидентные Т-клетки, выявляемые в пораженных сосудах, обладают клонотипом, характерным для антиген-реактивных клеток [15], хотя антиген, индуцирующий их образование, неизвестен. В зоне тканевого повреждения идентифицируется широкий спектр Т-клеточных “провоспалительных” цитокинов, включая ИЛ-2, интерферон (ИФН)- γ , ИЛ-17, ИЛ-9, ИЛ-21, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), ИЛ-6 и др. [16-18]. Условно выделяют 2 основных цитокиновых кластера: ИЛ-6/ИЛ-17 и ИЛ-12/ИФН- γ . [5]. Полагают, что ИЛ-6, ИЛ-17, а также ИЛ-1, играют более важную роль на ранней стадии заболевания, вероятно, отражая активацию врожденного иммунитета, в то время как в развернутой стадии большее значение имеют ИЛ-12 и ИФН- γ , характеризующие патологическую активацию Th1 типа иммунного ответа. Действительно, Th1 клетки являются универсальными компонентами гранулемы, а их содержание в кровяном русле повышено по сравнению с нормой [17,19]. Полагают, что именно ИФН- γ , который синтезируется преимущественно Th1 клетками, вызывая активацию эндотелиальных клеток (ЭК), стромальных клеток, дендритных клеток (ДК) и макрофагов, играет важнейшую роль в формировании гранулемы и определяет хронизацию воспаления сосудистой стенки [19]. В этой связи следует подчеркнуть, что у многих пациентов с ГКА на фоне терапии ГК, несмотря на клиническое улучшение (и даже развитии ремиссии) и подавление экспрессии “провоспалительных” цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-17), сохраняется воспаление сосудистой стенки [19] (табл. 1). Полагают, что иммунные реакции, связанные с гиперпродукцией ИЛ-6/ИЛ-17 оси, более чувствительны к противовоспалительному действию ГК, чем ИЛ-12/ИФН- γ -зависимые реакции. В свете современной концепции развития хронического

иммунного воспаления механизмы развития ГКА рассматриваются с точки зрения дисбаланса между Th1 клетками, Th17 клетками и регуляторными T клетками (Трег), контролирующими развитие и прогрессирование иммунопатологического процесса [17,19,20]. В периферической крови пациентов с ГКА отмечено снижение количества Трег клеток независимо от активности заболевания [17,20]. Для понимания сложного иммунопатогенеза ГКА следует принимать во внимание выраженную фенотипическую и функциональную пластичность Трег и Th17 клеток [21]. Напомним, что Th1, Th17 и Трег клетки образуются из наивных CD4⁺ T клеток под действием трансформирующего фактора роста (ТФР)- β . При этом в присутствии “провоспалительных” цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-21) дифференцировка CD4⁺ T клеток направлена в сторону образования “патогенных” Th17 клеток, а при отсутствии “провоспалительных” медиаторов – Трег клеток. Более того, при определенных условиях Трег клетки могут утрачивать супрессорную активность и начинают синтезировать ИЛ-17. Эти клетки получили название “патогенных” Трег [22]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с ГКА ослаблена пролиферация Трег и увеличено число Трег, синтезирующих ИЛ-17. Этот дефект иммуносупрессии, опосредуемой Трег, связывают с экспрессией гипофункциональной изоформы Foxp3 (*Forkhead box P3*) – основного фактора транскрипции, определяющего активность Трег, которая характеризуется отсутствием экзона 2 (так называемый Foxp3 Δ 2) [23].

В течение многих лет в иммунопатогенезе ГКА и РПМ очень важное значение отводят ИЛ-6. В воспаленных артериях у пациентов с ГКА отмечены увеличение экспрессии иРНК ИЛ-6 [18], синтеза ИЛ-6 клетками, формирующими гранулему при ГКА [24], и повышение сывороточной концентрации ИЛ-6, коррелирующее с активностью заболевания [25-32]. Характерным “провоспалительным” эффектом ИЛ-6 является индукция острофазового ответа, который ассоциируется с увеличением концентрации белков острой фазы воспаления (СРБ, SAA и др.), гипоальбуминемией, анемией, а также конституциональными симптомами (лихорадкой, анорексией, депрессией и др.), характерными для ГКА и РПМ. Напомним, что ИЛ-6 – это плеiotропный цитокин, который синтезируется многими иммунными клетками и проявляет широкий спектр провоспалительных биологических эффектов

[33-35]. ИЛ-6 осуществляет передачу внутриклеточного сигнала двумя путями: классическая сигнализация, обусловленная связыванием ИЛ-6 с мембранным (м) ИЛ-6 рецептором (Р), и транс-сигнализация (trans-signalling), механизмы которой определяются следующими факторами. ИЛ-6Р не имеет тирозинкиназного домена и не способен участвовать в передаче внутриклеточного сигнала, для чего необходим другой белок, представляющий собой мембранный гликопротеин с молекулярной массой 130 kDa – gp130 (ИЛ-6Р β цепь, CD130). Принципиально важное значение имеет тот факт, что наряду с мИЛ-6Р, существует растворимая (р) форма ИЛ-6Р (без трансмембранного и цитоплазматического доменов), которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого ADAM-17 и ADAM-10 (disintegrin and metalloproteinase domain), и в меньшей степени альтернативного сплайсинга информационной (и)РНК гена ИЛ-6. Связывание рИЛ-6Р с ИЛ-6 приводит к образованию комплекса, который обладает способностью связываться с gp130 и индуцировать передачу ИЛ-6 зависимого активационного сигнала (транс-сигнализация) в клетках, не экспрессирующих мИЛ-6Р. Оба пути сигнализации проводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) тирозин киназы (JAK1, JAK2 и Tyk2), в свою очередь вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции STAT (signal transducers and activators of transcription)-1 и STAT-3, регулирующих синтез широкого спектра “провоспалительных” медиаторов. Полагают, что транс-сигнализация ИЛ-6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе патогенных провоспалительных эффектов ИЛ-6, в то время как классическая сигнализация, опосредуемая ИЛ-6Р, в большей степени участвует в регуляции иммунного гомеостаза, в том числе подавлении воспаления, гематопоезе, метаболизме липидов, глюкозы и поддержании целостности эпителиального барьера. ИЛ-6Р зависимая классическая сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании Th17 и Th22 клеток, пролиферации Th1 клеток и подавлении образования Foxp3 Трег клеток.

До недавнего времени лечение РПМ и ГКА основывалось почти исключительно на применении глюкокортикоидов (ГК) [36,37], высокие дозы которых необходимы для предотвращения ишемических осложнений, связанных с ГКА, а низкие – для контроля мышечно-скелетных проявлений РПМ. Однако длительная терапия ГК вызывает тяжелые нежелательные реакции (НР), особенно у пожилых людей, составляющих основной контингент пациентов с ГКА и РПМ, а на фоне снижения дозы ГК нередко возникает обострение [38]. В настоящее время метотрексат (МТ) является единственным препаратом, для которого доказан стероидосберегающий эффект при ГКА и РПМ [39].

Перспективы ингибирования ИЛ-6 при ГКА и РПМ

Новое направление в лечении ГКА и РП связано с применением генно-инженерных биологических препара-

тов (ГИБП), блокирующих активность “провоспалительных” цитокинов, в первую очередь ИЛ-6, которые играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе этих заболеваний. Наибольшее число исследований посвящено изучению эффективности и безопасности гуманизованных моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 – тоцилизумабу (ТЦЗ) [40-42], который в течение последних лет с успехом применяется для лечения ревматоидного артрита (РА) и ювенильного идиопатического артрита [33]. Тоцилизумаб (Актемра, Roche) представляет собой гуманизованные моноклональные антитела (IgG1), которые связываясь с мИЛ-6Р и рИЛ-6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ-6 зависимой клеточной активации.

Ревматическая полимиалгия

Результаты применения ТЦЗ при РПМ суммированы в табл. 2. В этих исследованиях показаниями для назначения ТЦЗ (обычно стандартной дозы 8 мг/кг/мес) были резистентность к ГК (необходимость приема высокой дозы ГК для поддержания ремиссии) или сопутствующие заболевания, ограничивающие возможность адекватной терапии ГК. Около двух третей пациентов в прошлом получали МТ (а также другие иммуносупрессивные препараты) или ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)- α . В подавляющем большинстве исследований отмечен быстрый (в течение 1-3 мес) клинико-лабораторный эффект, проявляющийся в снижении активности РПМ и возможности уменьшить дозу ГК. Имеются данные о сохранении ремиссии после отмены ТЦЗ [50,52].

Представляет интерес проспективное исследование (фаза IIa), в которое включали пациентов с впервые диагностированной РПМ, ранее принимавших ГК не более 1 месяца [51]. У 9 пациентов (одна досрочно выбыла из исследования) наблюдалось развитие ремиссии несмотря на отмену ГК (в течение 4 мес), которая сохранялась на протяжении 15 месяцев после завершения терапии ТЦЗ.

В другое проспективное открытое испытание [53] были включены 20 больных с ранней РПМ (не более 1 года), не принимавших ранее ГК и имевших высокую воспалительную активность (индекс активности – РПМ-ИА > 10). Напомним, что индекс активности РПМ (РПМ-ИА) включает в себя 5 показателей: утренняя скованность (мин \times 0,1), поднимание верхних конечностей (0–3), общая оценка самочувствия и интенсивности боли пациентом (визуальная аналоговая шкала 10 см) и концентрация СРБ (мг/дл) или СОЭ. РМП-ИА < 7 свидетельствует о низкой активности, а РПМ-ИА > 17 – о высокой активности. РПМ-ИА \geq 10 лучше всего отражает состояние обострения и необходимость в увеличении дозы ГК. Большим было проведено по 3 инфузии ТЦЗ (в дозе 8 мг/кг/мес) без ГК, а в течение следующих 12 недель проводилось лечение преднизолоном (0,15 мг/кг/сут при РПМ-ИА < 10 или 0,3 мг /кг/сут при РПМ-ИА \geq 10). Среднее значение РПМ-ИА через 12 и 24 недель достоверно снизилось до

ТАБЛИЦА 2. Эффективность ТЦЗ при ревматической полимиалгии

Авторы	n	ГКА	Пол/ возраст	Лечение до ТЦЗ	ТЦЗ, доза в мес (число инфузий)	Результаты	Сроки достиж. ремиссии (мес)	НР
S.Mori [43]	3	-	55/Ж	MT (8 мг/нед), ПЗ (7,5 мг)	8 мг/кг (4)	Ремиссия (ИА 0,1)	1	нд
			67/Ж	ПЗ (5 мг/сут)	8 мг/кг (2)	Ремиссия (ИА 0,1)	1	нд
			73/Ж	ПЗ (15 мг/сут)	8 мг/кг (2), 162 мг/2 нед (12)	Ремиссия (ИА 0,1)	7	нд
P.Macchioni [44]	2	-	87/Ж	Дебют	8 мг/кг (2)	Нет эффекта (ИА 10,4)	нд	нд
			79/Ж	Без лечения	8 мг/кг (2)	Част. эффект (ИА 6,9)	нд	нд
F.Ashari [45]	1	-	62/М	Метилпреднизолон (3 г)	8 мг/кг (нд)	Ремиссия	нд	-
K.Hagihari [46]	1	-	65/Ж	ПЗ (10 мг/сут)	8 мг/кг (12)	Ремиссия (ИА 0,74)	5	-
A.Al Rashidi [47]	1	-	62/Ж	ГК, МТ, ЭТЦ	8 мг/кг (12)	Ремиссия (ИА 1,5)	3	-
D.Christidis [48]	1	+	63/Ж	ПЗ, МТ, ЛЕФ, АЗА	8-5 мг/кг (4-2)	Ремиссия (ВАШ, СРБ)	1	-
M.Seitz [49]	4	+	63/М	Дебют	8 мг/кг (нд)	Ремиссия (ВАШ, СРБ, СОЭ) во всех случаях	2	-
			73/М	Дебют				
			79/Ж	Дебют				
			64/Ж	Дебют				
K.Izumi [50]	13	-	74 (сред.)/ 11Ж/2М	MT (n=7) в среднем 8 мг/нед, ПЗ 6 мг/сут	8 мг/кг/мес (12-96 мес)	Ремиссия (n=13)	2	Инфекция (1), тромбоцито- (1) и лейкопения (1)
L.Lally [51]	10	-	68 (сред.)/ 5Ж/5М	ПЗ 16,5 (средняя)	8 мг/кг (12 мес)	Ремиссия (n=10)	нд	Инфекция ВДП (5), нейтропения (7), ИР (1)
E.Toussiro [52]	7	-	73 (сред.)/ 1Ж/6М	MT в сред. дозе 12,5 мг/нед (6), ЛЕФ (1), ингибиторы ФНО-α (2), ПЗ 20,5 мг/сут	8 мг/кг (2-22 мес)	Эффект (n=5)	1-3	Нет
TENOR [53]	20	-	69 (сред.)/ 7Ж/13М	0,15 мг/кг через 3 после начала терапии ТЦЗ	8 мг/кг (3 мес)	Эффект (n=20; ИА<12 через 12 нед)	2	Нейтропения (3), лейкопения (5)

Примечание: Ж - женщины, М - мужчины, ГКА - глюкокортикоиды, ПЗ - преднизолон, ЛЕФ - ледфлуномид, АЗА - азатиоприн, ЭТЦ - этанерцепт, ВДП - верхние дыхательные пути, ИР - инфузионные реакции, ИА - индекс активности РПМ

4,50 и 0,95, соответственно ($p < 0,001$), а число пациентов с РМП-ИА < 10 увеличилось.

Е. Toussiro и соавт. [52] наблюдали 7 пациентов, у 5 из которых имело место рефрактерное течение РПМ, требующее назначения высокой дозы ГКА. У двух пациентов были сопутствующие заболевания (сахарный диабет и метаболический синдром), ограничивающие применение высоких доз ГКА. ГКА назначали до начала терапии ТЦЗ или после завершения инфузии ТЦЗ. На фоне лечения ТЦЗ отмечен быстрый эффект (в течение 4-8 нед), проявляющийся в снижении активности РПМ и уровня СРБ. У 4 пациентов была достигнута низкая активность, у 2 - средняя, а у 1 пациента активность оставалась высокой (за счет ВАШ и продолжительности утренней скованности) несмотря на общее улучшение состояния. При этом доза ГКА была снижена (в среднем до 2,5 мг/сут). У 4 пациентов лечение ТЦЗ было отменено без развития обострения, 3 больным потребовалась поддерживающая доза ТЦЗ. Эти данные указывают на возможность эффективного использования ТЦЗ как стероидосберегающего агента или в качестве монотерапии у пациентов РПМ. Имеются данные о возможности монотерапии ТЦЗ (без ГКА) у пациентов с РПМ или РПМ, ассоциированной с ГКА.

Гигантоклеточный артериит

Оценке эффективности ТЦЗ при ГКА посвящено большее число исследований, чем РПМ (табл. 3). Как и при РПМ, показаниями для назначения ТЦЗ были тяжелые

НР, связанные с терапией ГКА, или агрессивное течение заболевания, не контролируемое ГКА, МТ и иммуносупрессивными препаратами и ингибиторами ФНО-α.

А. Regent и соавт. [66] представили данные многоцентрового ретроспективного исследования, в которое были включены 34 пациента с ГКА, в течение длительного времени получавших ГКА (средняя доза 26,3 мг/сут). У 9 больных была ранняя (< 3 мес до начала лечения ТЦЗ) стадия заболевания. В течение 1-2 мес у 28 больных отмечено выраженное клиническое улучшение, у 6 - положительная динамика клинических симптомов, снижение концентрации СРБ (с 40,4 до 1,5 мг/л; $p < 0,0001$). Доза ГКА была уменьшена с 26 до 10 мг/сут ($p < 0,0001$) без развития обострения. Улучшения зрения у больных с окклюзией центральной артерии сетчатки не наблюдалось. Лечение было прекращено у 23 больных (в среднем через 5,6 мес), в том числе у 3 - из-за НР и у 20 - согласно протоколу исследования. У 8 из 23 пациентов развилось обострение (в среднем через 3,5 мес после отмены ТЦЗ), которое было купировано у 5 пациентов после возобновления терапии ТЦЗ. Важно, что у 7 больных с ранней стадией ГКА после отмены ТЦЗ обострения заболевания отмечено не было.

Р.М. Villiger и соавт. [67] провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (фаза II), в которое были включены 30 пациентов с впервые возникшим ГКА или рецидивирующим течением заболевания. Больные были рандомизированы (2:1) на 2 группы: ТЦЗ (8 мг/кг/мес) (n=20) и плацебо (n=10). Пациенты

ТАБЛИЦА 3. Эффективность ТЦЗ при гигантоклеточном артериите

Авторы	n	Пол/ возраст	Лечение до ТЦЗ	ТЦЗ, доза в мес (число инфузий)	Результаты	Сроки достиж. ремиссии (мес)	НР
C.Salvarini [54]	1	64	ГК, ЭТЦ, МТ, ИНФ	8 мг/кг	Ремиссия	нд	нд
A.Lurati [55]	1	67	ГК	8 мг/кг	Ремиссия	нд	нд
M.Isik [56]	1	71	ГК, ЦФ, МФМ	8 мг/кг	Ремиссия	нд	нд
E.Besada [57]	1	63	ГК, МТ	8 мг/кг	Нет ремиссии	нд	нд
S.Sciascia [58]	2	76,6 (сред.)	ГК, МТ	8 мг/кг	Ремиссия	нд	нд
F.Oliveira [59]	4	70,5 (сред.)	ГК, МТ	8 мг/кг	Ремиссия	нд	нд
P.Kieffer [60]	3	73/Ж	МТ (2), ингибиторы ФНО (1), ГК	8 мг/кг (3-17 мес)	Ремиссия	1-2	1 смерть (шок и септицемия)
J.Vinit [61]	1	63/Ж	МТ, ГК	8 мг/кг/мес (3)	Ремиссия	1	Нет
S.Unizoni [62]	7	69/нд	Ингибиторы ФНО (2) ЦФ (3), МТ (3), АЗА (1)	8 мг/кг (n=5) 4 мг/кг (n=2)	Ремиссия	2-3	Лейкопения (4), гепатит (4), смерть (1; ИМ)
C.Beyer [63]	3	79/Ж 72/Ж 71/Ж	АЗА (1) МФМ (1) ГК	8 мг/кг (6)	Ремиссия	Быстрый эффект	нд
S.Seitz [49]	5	70/3Ж/2М	ГК	8 мг/кг (4-7 мес)	Ремиссия	2	-
D.Christidis [48]	1	63/Ж	МТ, АЗА, ГК	8 мг/кг (6 мес)	Ремиссия	1	Нейтропения
J.Evans [64]	8	70 (сред.)/ 4/Ж/4М	ЛЕФ (3), ГК	8 мг/кг (34 мес)	Улучшение (1)	нд	Нейтропения (1), инфекция (1)
J.Loricera [65]	22	69 (сред.)/ 17/Ж/5/М	МТ (18), АЗА (1), ЛЕФ (1) ингибиторы ФНО (2), РТМ (1), АБЦ (1), ГК	8 мг/кг (12 мес)	Улучшение (20)	1	Нейтропения (2), инфекция (1), смерть (1; инсульт)
A.Regent [66]	34	70 (сред.)/ 27Ж/7М	МТ (18), АЗА (1), ЛЕФ (1), ингибиторы ФНО (4), другие (2), ГК	8 мг/кг (12-96 мес)	У всех ремиссия	2	Инфекция (1), тромбоцито- (1) и лейкопения (1)
E.Toussiro [52]	7	73 (сред.)/ 1Ж/6М	МТ (6), ЛЕФ (1), ингибиторы ФНО-α (2), ГК	8 мг/кг (13 мес) 4 мг/кг (1 мес)	У 6 низкая или средняя активность	1-2	Нейтропения (3). инфекция (2), гепатит (1), смерть (1; шок)
P.Villiger [67]	30	70 (сред.)/ 21Ж/9М	ПЗ 0,1 мг/кг/сут	8 мг/кг (12 мес)	Ремиссия: ТЦЗ 80%, плацебо 20%	нд	Перфорация язвы (1), желудочное кровотечение (1), вирус. гепатит (1)
J.Stone [69,70] GiACTA	251	69 (сред.)/ Ж(75%)	ПЗ 20-60 мг/сут	162 мг п/к 1 раз в нед или 1 раз в 2 нед (52 нед)	Ремиссия: ТЦЗ (1 р/нед) 56,0%; ТЦЗ (1 р/2 нед) 53,1%, пла- цебо + ПЗ (короткий курс) 14,0%; плацебо+ ПЗ (длительный курс) 17.6%; (p<0001)		см. табл. 4

Примечание: Ж - женщины, М - мужчины, ГК - глюкокортикоиды, ПЗ - преднизолон, ЛЕФ - лефлуноמיד, ИНФ - инфликсимаб, АЗА - азатиоприн, ЭТЦ - этанерцепт, АБЦ - абатацепт, НР - нежелательные реакции, нд - нет данных

обеих групп получали преднизолон, начиная с 1 мг/кг/сут с последующей полной отменой согласно протоколу исследования. Ремиссия заболевания (через 12 недель) отмечена у 17 (85%) пациентов, получавших ТЦЗ, и у 4 (40%) пациентов в группе плацебо. Через 52 недели в группе ТЦЗ нестойкая ремиссия без ГК имела место у 18 (90%) пациентов, а в группе плацебо – только у 2 (20%) (p<0,01), а кумулятивная доза преднизолона составила 43 мг/кг и 110 мг/кг, соответственно (p=0,0005). Серьезные НР отмечены у 7 (35%) пациентов в группе ТЦЗ и 5 (50%) в группе плацебо. Однако в течение 5 месяцев (2-14 мес) после прекращения лечения ТЦЗ у 11 пациентов развилось обострение, в то время как в группе плацебо обострение или необходимость приема ГК имели место у 9 пациентов [68]. Повторное назначение ТЦЗ приводило к подавлению

обострения у большинства больных.

J. Loricera и соавт. [65] представили результаты открытого многоцентрового исследования, в которое вошли 22 пациента с ГКА. На фоне лечения ТЦЗ у 19 из них отмечено быстрое развитие ремиссии, которая сохранялась после прекращения лечения ТЦЗ. Наблюдалась также выраженная положительная динамика концентрации СРБ и СОЭ (p=0,001), а средняя доза преднизолона была снижена с 19 до 5 мг/сут (p<0,0001).

Особый интерес представляют предварительные данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (фаза III) (GiACTA), которые позволяют надеяться на официальную регистрацию ТЦЗ для лечения ГКА [69,70]. В исследование был включен 251 пациент (средний возраст 69 лет, 75% женщин), кото-

ТАБЛИЦА 4. Эффективность и безопасность ТЦЗ при ГКА (исследование GiACTA) через 52 недели [70]

	ПЗ (короткий курс) + плацебо (n=50)	ПЗ (длительный курс) + плацебо (n=51)	ТЦЗ подкожно (1 р/нед) (n=100)	ТЦЗ подкожно (1 р/2 нед) (n=49)
Пациенты со стойкой ремиссией, n (%)	7 (14,0)	9 (17,6)	56 (56,0)*	26 (53,1)*
Кумулятивная доза ГК, средняя (мин-макс)	3296 (932,0-977,5)	3817 (822,5-10697,5)	1862 (633,9-6602,5)	1862 (295,0-9912,5)
Нежелательные реакции, n (%)	48 (96,0)	47 (92,2)	98 (98,8)	47 (95,9)
Прерывание лечения в связи с НР, n (%)	2 (4,0)	0	7 (7,0)	3 (6,1)
Тяжелые НР, n (%)	11 (22,0)	13 (25,5)	15 (15,0)	7 (14,3)
Инфекционные НР, n (%)	2 (4,0)	6 (11,8)	7 (7,0)	2 (4,1)

Примечание:* p<0,0001 между группами ТЦЗ и ПЗ

рого в зависимости от дозы преднизолона (≤ 30 мг/сут или >30 мг/сут) рандомизировали (1:1:2:1) на 4 группы: короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед в сочетании с плацебо; пролонгированный курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 52 нед в сочетании с плацебо; короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед в сочетании с ТЦЗ (162 мг в неделю подкожно); короткий курс лечения преднизолоном со снижением дозы в течение 26 нед в сочетании с ТЦЗ (162 мг в 2 недели подкожно). Начальная доза преднизолона варьировалась от 20 до 60 мг/сут и зависела от мнения исследователя. Дозу преднизолона <20 мг назначали в “слепом” режиме. Промежуточные результаты свидетельствуют об очень высокой эффективности ТЦЗ как в отношении частоты развития стойкой ремиссии, так и снижения кумулятивной дозы преднизолона (табл. 4). При этом частота НР в сравниваемых группах достоверно не отличалась.

В недавних исследованиях [23] были продемонстрированы уникальные иммуномодулирующие механизмы действия ТЦЗ при ГКА, связанные с нормализацией функции Трег клеток. Как уже отмечалось, у пациентов с ГКА определяется дефект супрессорной активности Трег, связанный с экспрессией “гипофункциональной” изоформы Foxp3. При этом Трег экспрессируют CD161, который ассоциируется с Th17 клетками. На фоне лечения ТЦЗ (в отличие от ГК), наблюдается нормализация популяции Трег, в частности проявляющаяся в увеличении числа активированных Трег (CD45RA-Foxp3^{high}), а также Трег, экспрессирующих CCR4 (хемокиновый рецептор, регулирующий поступление иммунных клеток в зону воспаления) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), обеспечивающий супрессорные эффекты Трег.

Заключение

Таким образом, применение ТЦЗ является прорывом в лечении ГКА и РПМ за последние 50 лет с момента первых публикаций о высокой эффективности ГК при этом заболевании. Получены важные данные, которые подтверждают эффективность ТЦЗ при ГКА, связанную с нормализацией функциональной активности Трег. В то же время, учитывая сложный характер иммунных нарушений при ГКА на разных стадиях болезни, планируется исследование HORTOCI [40], целью которого является уточнение роли ТЦЗ в отношении коррекции Th17 типа иммунного ответа, что потенциально позво-

лит персонифицировать терапию этих заболеваний. Особый интерес представляют данные о более высокой эффективности ТЦЗ у пациентов с РПМ и ГКА с небольшой длительностью болезни как в отношении частоты индукции ремиссии, так и ее сохранения после завершения лечения [52,53,60,61]. Предполагается, что у пациентов пожилого возраста с факторами риска НР предпочтительней начинать лечение с более низкой дозы ТЦЗ (4 мг/кг/нед или 162 мг подкожно в 2 недели). Полученные результаты позволили сформулировать предварительные показания для назначения ТЦЗ при ГКА и РПМ [40]:

- В качестве препарата “первой линии” в комбинации с ГК у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями для быстрого снижения дозы ГК, хотя лечение ТЦЗ может ассоциироваться с тяжелыми НР, наиболее высокий риск которых наблюдается именно у пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующими заболеваниями.

- В качестве препарата “второй линии” у больных, которые нуждаются в комбинированной терапии, для достижения стероидосберегающего эффекта, а также при рефрактерности к МТ, плохой переносимости этого препарата или высоком риске развития НР на фоне лечения МТ.

- В качестве препарата “второй линии” при частом рецидивировании иммуновоспалительного процесса на фоне снижения дозы ГК.

1. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008;372:234–45.
2. Weyand C, Goronzy J. Clinical practice. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014;371:50-7.
3. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Hunder GG. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:509-21.
4. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic review. *JAMA* 2016;315:2442-58.
5. Weyand C, Goronzy J. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:731-40.
6. Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology* 2016; doi:10.1093/rheumatology/kew273.
7. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, et al. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology* 2008;47:96–101.
8. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S et al. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology* 2007;46:672–7.
9. Lavado-Pérez C, Martínez-Rodríguez I, Martínez-Amador N et al. (18)F-FDG PET/CT for the detection of large vessel vasculitis in patients with polymyalgia rheumatica. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34:275–81.
10. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatica: a prospective study using colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries. *Rheumatology* 2002;41:46–52.
11. Watanabe R, Hoshur E, Zhasng H, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory T cells in giant cells arteritis. *Join Bone Spine* 2016 Sep 20. pii: S1297-319X(16)30124-5.
12. Salvarani C, Cantini F, Niccolli L, et al. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatic: a prospective follow-up study. *Arthritis Rheum* 2005;53:33-8.

13. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:866-71.
14. O'Neill L, Rooney P, Molloy D, et al. Regulation of inflammation and angiogenesis in giant cell arteritis by acute-phase serum amyloid A. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2447-56.
15. Weyand CM, Schonberger J, Oppitz U, et al. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med* 1994;179:951-60.
16. Ciccia F, Rizzo A, Guggino G, et al. Difference in the expression of IL-9 and IL-17 correlates with different histological pattern of vascular wall injury in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1596-604.
17. Terrier B, Geri G, Chaara W, et al. Interleukin-21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2001-11.
18. Weyand CM, Hicok K, Hunder G, et al. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Int Med* 1994;121:484-91.
19. Deng J, Young BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 2010;121:906-15.
20. Samson M, Audia S, Fraszczak J et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3788-98.
21. Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Дыйканов Д.Т., Насонов Е.Л. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2016;54:442-55.
22. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med* 2014;20:62-8.
23. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis* 2016;doi:10.1136/annrheumdis-2016-210070.
24. Emilie D, Liozon E, Crevon MC et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum Immunol* 1994;39:17-24.
25. Dasgupta B, Panayi GS. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1990;29:456-8.
26. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1286-94.
27. Caplanne D, Le Parc JM, Alexandre JA. Interleukin-6 in clinical relapses of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:403-4.
28. Martinez-Taboada VM, Alvarez L, RuizSoto M, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine* 2008;44:207-20.
29. Corrigan VM, Dolan A, Dasgupta B, Panayi G. The sequential analysis of T lymphocyte subsets and interleukin-6 in polymyalgia rheumatica patients as predictors of disease remission and steroid withdrawal. *Br J Rheumatol* 1997;36:976-80.
30. Uddhammar A, Sundqvist KG, Ellis B, Rantapaa-Dahlqvist S. Cytokines and adhesion molecules in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998;37:766-769.
31. Alvarez-Rodriguez L, Lopez-Hoyos M, Mata C, et al. Circulating cytokines in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2010;69:263-9.
32. van der Geest KS, Abdulhadi WH, Rutgers A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2015;54:1397-402.
33. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л.Насонова. М., ИМА-ПРЕСС, 2013.
34. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;15:448-57.
35. Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:152-60.
36. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-23.
37. DeJaco C, Singh YP, Perel P, et al. European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 European Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a EULAR/ACR collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74: 1799-807.
38. Broder MS, Sarsour K, Chang E, et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:246-52.
39. Pipitone N, Salvarani C. Immunosuppressive treatment for giant cell arteritis: where do we stand? *2015;33(2 Suppl 89):S5-6.*
40. Toussiot E, Régent A, Devauchelle-Pensec V, et al. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD* 2016;31;2:e000305.
41. Devauchelle-Pensec V. Has the time come for biotherapies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica? *Joint Bone Spine* 2016;83:471-2.
42. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:2111-7.
43. Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. *Clin Rheumatol* 2016;35:1367-75.
44. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, et al. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: report of two cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:113-8.
45. Ashraf FA, Anjum S, Hussaini A, Fraser A. Refractory PMR with aortitis: life-saving treatment with anti-IL6 monoclonal antibody (tocilizumab) and surgical reconstruction of the ascending aorta. *BMJ Case Rep* 2013 Jun 18;2013. pii: bcr2013009523.
46. Hagihara K, Kawase I, Tanaka T, Kishimoto T. Tocilizumab ameliorates clinical symptoms in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2010;37:1075-6.
47. Al Rashidi A, Hegazi MO, Mohammad SA, Varghese A. Effective control of polymyalgia rheumatica with tocilizumab. *J Clin Rheumatol* 2013;19:400-1.
48. Christidis D, Jain S, Das Gupta B. Successful use of tocilizumab in polymyalgia onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *BMJ Case Rep* 2011 Jun 30;2011. pii: bcr04201114135.
49. Seitz M, Reichenbach S, Bonel H, et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011;141: w13156.
50. Izumi K, Kuda H, Ushikubo M, et al. Tocilizumab is effective against polymyalgia rheumatica: experience in 13 intractable cases. *RMD Open* 2015;1:e000162.
51. Lally L, Forbess L, Hatziz C, Spiera R. A prospective open-label phase IIA trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthr Rheum* 2016;68: 2550-4.
52. Toussiot E, Martin A, Soubrier M, et al. Rapid and sustained response to tocilizumab in patients with polymyalgia rheumatica resistant or intolerant to glucocorticoids: a multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2016;43:249-51.
53. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1506-10.
54. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology* 2012;51:151-6.
55. Lurati A, Bertani L, Re KA, et al. Successful treatment of a patient with giant cell vasculitis (Horton arteritis) with tocilizumab: a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, successful treatment of a patient with giant cell vasculitis (Horton arteritis) with tocilizumab: a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Case Rep Rheumatol* 2012;2012:639612.
56. İşık M, Kılıç L, Doğan I, Calgüneri M. Tocilizumab for giant cell arteritis: an amazing result. *Rheumatol Int* 2013;33:2961-2.
57. Besada E, Nossent JC. Ultrasonographic resolution of the vessel wall oedema with modest clinical improvement in a large-vessel vasculitis patient treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2012;31: 1263-5.
58. Sciascia S, Rossi D, Roccatello D. Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2011;38:2080-1.
59. Oliveira F, Butendieck RR, Ginsburg WW, et al. Tocilizumab, an effective treatment for relapsing giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:76-8.
60. Kieffer P, Hirschberger O, Ciobanu E, et al. Clinical and biological efficacy of tocilizumab in giant cell arteritis: report of three patients and literature review. *Rev Med Interne* 2014;35:56-9.
61. Vinit J, Bielefeld P, Muller G, et al. Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2012;79:317-8.
62. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1720-9.
63. Beyer C, Axmann R, Sahinbegovic E, et al. Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1874-5.
64. Evans J, Steel L, Borg F et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD Open* 2016;2:e000137.
65. Loricera J, Blanco R, Hernández JL et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44: 717-23.
66. Régent A, Redeker S, Deroux A et al. French Vasculitis Group, the Groupe Français pour l'Etude de l'Artérite à Cellules Géantes, and the Club Rhumatismes et Inflammation. Tocilizumab in giant cell arteritis: a multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol* 2016;43:1547-52.
67. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:1921-7.
68. Adler S, Reichenbach S, Kuchen S, et al. Termination of tocilizumab treatment in giant cell arteritis: follow-up of patients after RCT. *Arthritis Rheum* 2016;68 (suppl 10):abs 867.
69. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, et al. GiACTA Investigators. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum* 2016 Nov 15. pii: S0049-0172(16)30275-X.
70. Strober JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: primary and secondary outcome from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2016;68 (suppl 10):abs 911.

Tocilizumab for polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis

A.M. Satybaldyev, M.A. Satybaldyeva, E.L. Nasonov

Tocilizumab is a monoclonal antibody that blocks interleukin-6 pathway of inflammation. Clinical trials established the following preliminary indications for tocilizumab therapy in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: as a first line in patients with severe comorbidity for rapid tapering of corticosteroids and as a second line in patients refractory to or intolerant of methotrexate or with recurrent course of disease.

Key words. *Polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, treatment, tocilizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 47-53.