

Патогенетическая значимость применения гуманизованного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6-α (тоцилизумаб) в терапии иммуновоспалительных заболеваний

В.И. Мазуров¹, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

И.Б. Беляева¹, ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

Р.Р. Самигуллина¹, ORCID: 0000-0002-6341-3334, e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

А.Л. Чудинов^{2✉}, ORCID: 0000-0002-7675-5683, e-mail: anton-chudinov@mail.ru

А.М. Дадалова¹, ORCID: 0000-0001-5656-2916, e-mail: dadalova-anna@mail.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Клиническая ревматологическая больница №25; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30

Резюме

В статье рассмотрено участие интерлейкина-6 (ИЛ6) в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ). В спектре цитокинов, инициирующих прогрессирование ИВЗ, одну из центральных ролей играет ИЛ6. Биологическая активность ИЛ6 определяется его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, апоптоз и пролиферацию иммунокомпетентных клеток. К иммуновоспалительным эффектам ИЛ6 относят регуляцию острофазового ответа, дифференцировку иммунных клеток, переключение с врожденного на приобретенный тип иммунного ответа (активация Т-хелперных 17 (Th17) клеток и Т-фолликулярных Th-клеток, подавление образования Т-регуляторных клеток, синтез антител В-клетками), стимуляцию гемопоэза (созревание миелоидных предшественников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу), неоангиогенез, остеокластоопосредованное ремоделирование костной ткани. В настоящее время применение гуманизованного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6-α (тоцилизумаб) является одним из наиболее перспективных направлений в лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, васкулитов крупных артерий – аортоартериита, темпорального артериита, ювенильного идиопатического артрита, синдрома макрофагальной активации и др. Применение тоцилизумаба включено в проект рекомендаций по лечению ИВЗ в условиях коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19), разработанных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России». Представленные данные международных и отечественных исследований, а также собственный клинический опыт дают основания полагать, что тоцилизумаб (Актемра) является высокоэффективным и безопасным генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) при лечении ИВЗ, его применение приводит к снижению клинико-иммунологической активности и способствует улучшению жизненного прогноза как при назначении в качестве ГИБП первой линии, так и при неэффективности других ГИБП и базисных противовоспалительных средств у этой категории пациентов.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, системные васкулиты, ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерная биологическая терапия, блокаторы рецептора к ИЛ6-α, тоцилизумаб, COVID-19

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р., Чудинов А.Л., Дадалова А.М. Патогенетическая значимость применения гуманизованного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6-α (тоцилизумаб) в терапии иммуновоспалительных заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(8):102–112. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-102-112.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic significance of the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6-α receptor (tocilizumab) in the treatment of immuno-inflammatory diseases

Vadim I. Mazurov¹, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Irina B. Belyaeva¹, ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

Ruzana R. Samigullina¹, ORCID: 0000-0002-6341-3334, e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

Anton L. Chudinov^{2✉}, ORCID: 0000-0002-7675-5683, e-mail: anton-chudinov@mail.ru

Anna M. Dadalova¹, ORCID: 0000-0001-5656-2916, e-mail: dadalova-anna@mail.ru

¹ The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

² Clinical Rheumatological Hospital No 25; 30, Bolshaya Podyachskaya St., St. Petersburg, 190068, Russia

Abstract

The article discusses the participation of interleukin-6 (IL6) in the formation of pathogenetic mechanisms of immuno-inflammatory diseases (IID). IL6 is one of the central cytokine in progressive IID. The biological activity of IL6 is determined by its ability to activate target genes that regulate differentiation, apoptosis and proliferation of immunocompetent cells. The immune-inflammatory effects of IL6 include regulation of the acute phase reaction, differentiation of immune cells, switching from innate to adaptive type of immune response (activation of T-helper 17 (Th17) cells and T-follicular Th-cells, suppression of the formation of T-regulatory cells, synthesis antibodies by B cells), stimulation of hematopoiesis (maturation of myeloid progenitors and megakaryocytes, leading to neutrophilia and thrombocytosis), neoangiogenesis, osteoclast-mediated bone remodeling. Currently, the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6 α receptor (tocilizumab) is one of the most promising directions in the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, large arterial vasculitis – aortoarteritis, temporal arteritis. The use of tocilizumab is included in the draft recommendations for the treatment of IID in conditions of coronavirus disease 2019 (COVID-19) developed by the All-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”. The presented data from international and domestic studies, as well as our own clinical experience, suggest that Tocilizumab (Actemra) is a highly effective and safe genetic engineering biological drug (GEBD) in the treatment of IID, and its use leads to a decrease in clinical and immunological activity and helps to improve life prognosis both when appointing as a first-line GEBD therapy and in case of ineffectiveness of other biological drugs and basic anti-inflammatory drugs in this category of patients.

Keywords: immuno-inflammatory diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, systemic vasculitis, genetic engineering biological therapy, IL6 α receptor blockers, tocilizumab, COVID-19

For citation: Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Samigullina R.R., Chudinov A.L., Dadalova A.M. Pathogenetic significance of the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6- α receptor (tocilizumab) in the treatment of immuno-inflammatory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):102–112. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-102-112.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В спектре цитокинов, инициирующих прогрессирование ИВЗ, одну из центральных ролей играет ИЛ6 [1, с. 515, 2, 3]. Установлено, что ИЛ6 функционирует как аутокринный, паракринный и «гормоноподобный» регулятор разнообразных «нормальных» и «патологических» биологических процессов, которые условно можно подразделить на «иммуновоспалительные» и системные. К «иммуновоспалительным» эффектам относят следующие: регуляцию острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка); дифференцировку «иммунных» клеток, участвующих в антиинфекционном иммунитете (в т. ч. защите от туберкулезной инфекции); «переключение» с «врожденного» на «приобретенный» тип иммунного ответа (активация Т-хелперных 17 (Th17) клеток и Т-фолликулярных Th-клеток, подавление образования Т-регуляторных клеток); синтез антител В-клетками (в комбинации с ИЛ21), стимуляцию гемопоэза (созревание миелоидных предшественников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу); неоангиогенез; остеокластоопосредованное ремоделирование костной ткани [4, 5]. Различные эффекты ИЛ6 представлены на *рис. 1* [2].

Системное действие ИЛ6 сопряжено с регуляцией нейроэндокринной системы (циркадные ритмы, когнитивные и эмоциональные нарушения, депрессия, боль, бессонница, усталость), эмбриогенеза, миогенеза, регенерации клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (барьерная функция эпителиальных клеток), сосудистого эндотелия, транспорта железа (анемия хронического воспаления), метаболизма глюкозы и липидов и др. Кроме того, гиперпродукция ИЛ6 играет роль в туморогенезе, метастазировании, раковой кахексии, резистентности к противораковой терапии [6].

- **Рисунок 1.** Влияние интерлейкина-6 на функциональную активность различных органов и систем
- **Figure 1.** Interleukin-6 effect on the functional activity of various organs and systems

Кровь

- ✓ Проплиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников
- ✓ Рост клеток миеломы и плазмцитомы

Иммунная система

- ✓ Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов (фактор-2, стимулирующий В-лимфоциты)
- ✓ Выработка иммуноглобулинов В-лимфоцитами
- ✓ Проплиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов

Печень

- ✓ Стимуляция гепатоцитов
- ✓ Индукция генов различных белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, ибриноген)

Нервная система

- ✓ Дифференцировка нервных клеток
- ✓ Развитие глиоза (у мышей трансгенных линий)

Сердце

- ✓ Гипертрофия миокарда

Эндокринная система

- ✓ Стимуляция термогенеза (эндогенный пироген)
- ✓ Стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы
- ✓ Стимуляция секреции антидиуретического гормона (вазопрессина)
- ✓ Стимуляция секреции соматотропного гормона
- ✓ Подавление функции щитовидной железы
- ✓ Снижение уровня липидов в крови
- ✓ Остеопороз (в постменопаузе или при гипогонадизме)

По своему строению ИЛ6 представляет собой малый полипептид, имеющий четыре альфа-спирали, стабилизированные внутримолекулярными дисульфидными связями. Уникальность ИЛ6 обусловлена механизмом активации клеток. Передача сигнала через ИЛ6 и его мембранный рецептор (mIL-6R) осуществляется с помощью субъединицы трансдукции сигнала – гликопротеина gp130. Этот способ активации известен как классический сигнальный путь. Ранее полагали, что клетки, неэкспрессирующие мембранный рецептор mIL-6R, не способны отвечать на ИЛ6. Однако существует и альтернативный сигнальный каскад, в котором задействованы растворимые рецепторы ИЛ6 (sIL-6R), образующиеся при протеолитическом расщеплении mIL-6R в результате воздействия металлопротеиназ или альтернативного сплайсинга. Растворимый комплекс sIL-6R/ИЛ6 взаимодействует с молекулой gp130, представленной на многих типах клеток, и индуцирует сигнализацию. Этот уникальный механизм активации клеток известен как транссигнализация, или транссигнальный путь. Основные сигнальные пути ИЛ6 и ФНО- α различны. JAK/STAT – для ИЛ6, NF κ B – для ФНО- α [7–10]. Рассмотренные эффекты ИЛ6 свидетельствуют о его влиянии на функциональную активность различных органов и систем и демонстрируют патогенетическое участие в формировании ИВЗ.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЛ6- α В РАЗВИТИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Системные эффекты ИЛ6 при РА приводят к развитию острофазового ответа, характеризующегося выработкой белков острой фазы, в частности С-реактивного белка (СРБ). Рассматриваемый цитокин стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, играющего важную роль в развитии анемии. Гепсидин ингибирует высвобождение железа из макрофагов, а также угнетает абсорбцию алиментарного железа в кишечнике. Поэтому у пациентов с ИВЗ высока частота анемий, которые практически не корригируются препаратами железа. ИЛ6 способен влиять на метаболизм костной ткани, поскольку сигнал, переданный через уникальную систему рецептора sIL-6R, приводит к дифференцировке и активации остеокластов. Повышенная сигнализация ИЛ6 нарушает баланс формирования костной ткани, как следствие, усиливается костная резорбция. На животных моделях показано, что у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ИЛ6 увеличиваются количество остеокластов и их активность, за счет чего изменяется микроархитектоника губчатой костной ткани [11].

ИЛ6 играет важную роль в развитии и прогрессировании системной красной волчанки (СКВ). Этот цитокин принимает участие в дифференцировке CD4/CD8 Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, продукции аутоантител В-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов. По некоторым данным, при СКВ отмечается повышенное содержание сывороточного ИЛ6, что коррелирует с уровнями активности заболевания и количеством антител к двуспиральной ДНК. Показано увеличе-

ние мочевой экскреции ИЛ6 при волчаночном нефрите, а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ6 при СКВ [12, 13]. Избыточная экспрессия ИЛ6 обнаружена в мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах легочной ткани и в фибробластах кожи больных ССД [14]. Известно, что ИЛ6 оказывает ряд важных эффектов на фибробласты при ССД, соединяясь с рецепторами на поверхности склеродермических фибробластов и приводя к увеличению функциональной активности. Этот феномен может лежать в основе формирования и поддержания «склеродермического фенотипа» фибробластов. ИЛ6 стимулирует продукцию коллагена фибробластами, выделенными из пораженной кожи больных ССД. Наряду с активацией фибробластов и эндотелия, ИЛ6 оказывает влияние на разные субпопуляции клеток иммунной системы. Так, ИЛ6 индуцирует Т-клеточную активацию и поликлональную активацию В-лимфоцитов, и это может объяснить поликлональную экспансию В-клеток и гипергаммаглобулинемию, которая нередко наблюдается при системных ревматических заболеваниях, в частности ССД [15].

Опубликованы данные об участии ИЛ6 в развитии неспецифического аортоартериита (НАА) и гигантоклеточного артериита (ГКА). Так, значение ИЛ6 как потенциальной мишени для лечения ГКА подтверждается присутствием выраженной экспрессии РНК ИЛ6, продукции ИЛ6 в тканях пораженных сосудов у этих больных и повышением в сыворотке крови его растворимого рецептора. Отмечено, что уровень сывороточного ИЛ6 коррелирует с активностью ГКА [16].

Заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ6, представлены на *рис. 2* [7].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРА ИЛ6 (ТОЦИЛИЗУМАБ) В ТЕРАПИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тоцилизумаб (ТЦБ) (Актемра) – моноклональные антитела к человеческому рецептору ИЛ6, одобренные для лечения РА, которые связываются как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами этого цитокина. В результате блокируются и классический, и транссигнальный пути активации ИЛ6 [17–21]. В обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016 г. указано, что при отсутствии адекватного ответа у пациентов с РА на терапию МТ должна быть рассмотрена возможность добавления к базисной терапии препаратов второй линии. Это могут быть ингибиторы ФНО- α , абатацепт, ингибиторы ИЛ6, антиВ-клеточная терапия, ингибиторы янус-киназ. При этом не уточняется разница между имеющимися биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (бБМАРП) и таргетными синтетическими БМАРП (тсБМАРП). Однако отмечается, что бБМАРП и тсБМАРП необходимо комбинировать с обычными синтетическими БМАРП (сБМАРП). В рекомендациях указано, что у пациентов, которые не могут принимать сБМАРП в качестве сопутствующего препара-

- **Рисунок 2.** Заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ6
- **Figure 2.** Diseases pathogenetically associated with the overproduction of IL6

Ревматологические иммуновоспалительные заболевания:

- ✓ ревматоидный артрит
- ✓ ювенильный идиопатический артрит
- ✓ ССД
- ✓ системные васкулиты с поражением крупных сосудов:
 - ГКА/ревматическая полимиалгия
 - артериит Такаясу
- ✓ воспалительные миопатии
- ✓ системная красная волчанка
- ✓ АНЦА-ассоциированные системные васкулиты
- ✓ болезнь Бехчета
- ✓ синдром Когана
- ✓ эозинофильный фасциит
- ✓ рецидивирующий полихондрит
- ✓ анкилозирующий спондилит
- ✓ псориатический артрит

Другие иммуновоспалительные заболевания:

- ✓ воспалительные заболевания кишечника
- ✓ заболевания почек (IgA-нефропатия, диабетическая нефропатия, волчаночный нефрит и др.)
- ✓ аутоиммунная гемолитическая анемия
- ✓ приобретенная гемофилия А
- ✓ сахарный диабет
- ✓ диффузный токсический зоб (болезнь Graves)
- ✓ IgG4-ассоциированные заболевания
- ✓ рассеянный склероз
- ✓ нейромиелит оптического нерва
- ✓ неинфекционный увеит
- ✓ саркоидоз

Примечание. АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, НР – нежелательные реакции.

Аутовоспалительные заболевания:

- ✓ периодический синдром, ассоциированный с ФНО-рецепторами
- ✓ синдром CINCA
- ✓ синдром Blau

Злокачественные новообразования:

- ✓ сердечная миксома
- ✓ болезнь Кастлемана
- ✓ множественная миелома
- ✓ рак прямой кишки
- ✓ рак предстательной железы
- ✓ рак молочной железы

Инфекционные заболевания:

- ✓ ВИЧ
- ✓ HTLV-1
- ✓ церебральная малярия
- ✓ хориоретинит, связанный с токсоплазмозом

Другие заболевания:

- ✓ болезнь Альцгеймера
- ✓ атеротромбоз сосудов
- ✓ диабетическая ретинопатия
- ✓ синдром Фогта – Коянаги – Харада
- ✓ шизофрения
- ✓ синдром высвобождения цитокинов
- ✓ «ревматические НР на фоне ингибции «иммунных контрольных точек» при злокачественных новообразованиях

та, ингибиторы ИЛ6 и тсБМАРП имеют преимущество перед другими БМАРП [8, 23]. Следует отметить, что ТЦЗ имеет более высокую эффективность при монотерапии по сравнению с ингибиторами ФНО-α [9, 17].

В исследованиях последних лет показано, что применение ТЦЗ у пациентов с тяжелым течением болезни Стилла взрослых приводит к снижению клинико-лабораторной активности заболевания [20]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка С., 1979 г. р. (41 год). В дебюте заболевания (ноябрь 2015-го) лихорадка до 39 °С, макулопапулезная сыпь на коже туловища и верхних конечностей (рис. 3). С 01.12.2015 присоединился распространенный воспалительный суставной синдром. Принимала перорально НПВП с незначительным эффектом. Стационарное лечение в отделении ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова с 15.12.15 по 30.12.15. Проведено комплексное обследование для исключения инфекционных и онкологических заболеваний. С учетом отсутствия эрозивных изменений по результатам рентгенографий кистей, стоп (рис. 4), сакроилеита по данным МРТ крестцово-подвздошных суставов и результатов иммунологического обследования: серонегативность по ревматоидному фактору, отсут-

- **Рисунок 3.** Кожные изменения у больной – болезнь Стилла взрослых
- **Figure 3.** Skin changes in a patient with adult-onset Still's disease



- **Рисунок 4.** Рентгенография суставов кистей и стоп у больной – болезнь Стилла взрослых
- **Figure 4.** X-ray of the hands and feet in a patient with adult-onset Still's disease



ствии в сыворотке крови антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антител к виментину, антинуклеарного фактора (АНФ), антител к двуспиральной ДНК, антител к фосфолипидам, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) – убедительных данных за определенную нозологическую форму не получено. Поставлен рабочий диагноз «недифференцированный артрит, активность 3, ФНС 2». Проведен курс противовоспалительной терапии (в/м дексаметазон, дозы не указаны), начат прием преднизолона 15 мг/сут, аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в сутки). После выписки сохранялось периодическое повышение температуры до фебрильных цифр, рецидивировал суставной синдром, кожные высыпания, боли в горле. Повторная госпитализация в отделение ревматологии с 25.04.16 по 12.05.16. С учетом лихорадки, наличия макулопапулезной сыпи на коже конечностей и живота без зуда, артралгий, болей в горле, отрицательных значений РФ и АНФ верифицирован диагноз «болезнь Стилла взрослых, активность средняя, ФК 2». В качестве базисной терапии назначен метотрексат (МТ) 15 мг/нед в комбинации с гидроксихлорохином 200 мг/сут, увеличена доза преднизолона до 25 мг/сут с положительной клинико-лабораторной динамикой.

После выписки продолжила прием МТ с эскалацией дозы до 25 мг/нед, гидроксихлорохина 200 мг, постепенное снижение преднизолона до 15 мг/сут к октябрю 2016 г. На фоне редукции дозы преднизолона отмечала нарастание суставного синдрома. С 22.02.17 иницирована терапия ритуксимабом (Мабтера) 500 мг, 2 инфузии с перерывом в 2 нед. Отмечала инфузионные реакции: после первой инфузии – заложенность носа, после второй – першение в горле, купировались самостоятельно. Повторное введение ритуксимаба (2 инфузии по 500 мг) в сентябре 2017 г. эффекта не оказали. В ноябре 2017-го и в январе 2018-го в связи с высокой клинико-лабораторной актив-

ностью проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3, циклофосфамидом 1000 мг №1 с неполным эффектом. После выписки продолжила прием МТ 25 мг/нед, преднизолона 20 мг/сут.

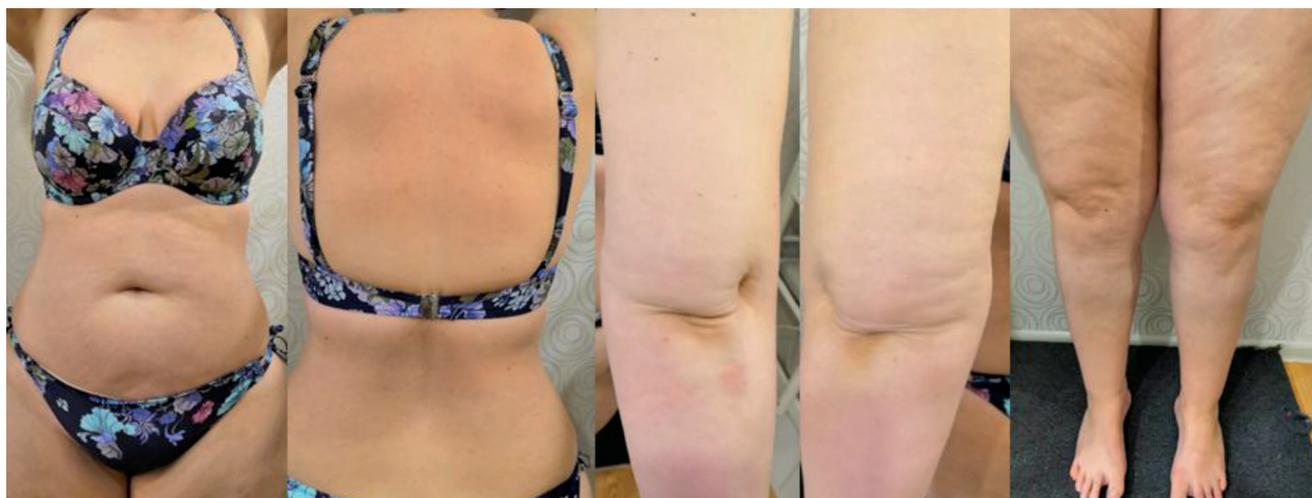
Учитывая неэффективность проводимой терапии, с 18.05.2018 начата терапия тоцилизумабом 8 мг/кг 1 раз в 4 нед. После 3 инфузий ТЦЗ купировалась лихорадка, регрессировала сыпь (рис. 5), снизилась интенсивность суставного синдрома, произошла стойкая нормализация острофазовых показателей (табл.). Длительность регулярной терапии ТЦЗ – 1 год и 8 мес., переносимость хорошая. По данным рентгенографии не выявлено отрицательных изменений за весь период наблюдения на фоне терапии тоцилизумабом (рис. 6). Побочных эффектов не отмечено. В настоящее время пациентка получает комбинированную терапию: метотрексат 25 мг/нед, тоцилизумаб 8 мг/кг 1 раз в 4 нед., потребность в НПВП минимальная, отменен преднизолон, сохраняется низкая активность заболевания (DAS28-ESR = 3,19).

Таким образом, применение ТЦЗ у пациентки с торпидным течением болезни Стилла взрослых при отсутствии значимого эффекта от терапии ГКС, циклофосфамидом и ритуксимабом привело к стойкой клинико-лабораторной ремиссии и полной отмене преднизолона.

Согласно российским рекомендациям, при РА назначение ТЦЗ эффективно при развитии АА-амилоидоза [5]. Приводим данные собственного клинического наблюдения.

Больная Е., 1965 г. р. Наблюдается в КРБ №25 г. Санкт-Петербурга с 1997 г. Диагноз «РА» верифицирован в 1998-м, дебют с поражения крупных суставов, в последующем развитие полиартрита. В течение 1998–2013 гг. проводилась терапия МТ в дозе 10 мг/нед *reg os*, отмечалась плохая переносимость более высоких доз (повышение печеночных ферментов более 3 верхних границ нормы, тошнота, недомогание, частые ОРВИ). С 2005 г. получала преднизолон 5–10 мг/сут, однако эффект был недоста-

- **Рисунок 5.** Регресс кожных изменений после терапии тоцилизумабом
- **Figure 5.** Regression of skin changes after treatment with tocilizumab



точным, сохранялись боли преимущественно в коленных, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп, отмечено постепенное формирование ульнарной девиации кистей. Обращали на себя внимание выраженная генерализованная амиотрофия, дефицит массы тела (ИМТ – 16,1). С 2010 г. отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 50 мл/мин/1,73 м² (стадия ХБП С3а), периодически выявляется умеренная протеинурия до 0,5 г/сут, гиперхолестеринемия (8,2 ммоль/л),

гипопротеинемия (60 г/л). С 2013-го начата терапия лефлуномидом в дозе 20 мг/сут в сочетании с преднизолоном (per os 5–10 мг/сут), при этом сохранялся стойкий суставной синдром (DAS28-ESR 5,3 балла), повышение уровня СОЭ (31 мм/ч), СРБ (28 мг/л), 4-кратное повышение уровня РФ, 6-кратное повышение уровня АЦЦП, 2-кратное повышение циркулирующих иммунных комплексов. С этого времени отмечено устойчивое снижение СКФ от 63 до 43 мл/мин/1,73 м², протеинурия до 1 г/сут. С 2015 г. к

- **Таблица.** Динамика лабораторных изменений на фоне терапии тоцилизумабом
- **Table.** Dynamics of laboratory changes during tocilizumab therapy

	16.12.15	04.16	02.17	09.17	05.18	09.18	01.19	04.19	08.19	12.19	03.20
Гемогл.	104	112	105	95	90	78	149	136	131	136	129
Тромбоц.	391	315	318	504	435	415	299	193	245	247	246
Лейкоц.	7,25	9,14	8,4	7,4	10,83	5,95	9,19	5,21	6,66	6,13	7,09
П/я	3	1	3	3							
С/я	69	70	68	57							
СОЭ	46	17	16	18	31	2	11	2	2	2	1
СРБ	120	22	15,5	13,8	5,7 (до3)	0,9	5,6	0,7	2,4	2,1	0,8
РФ	<30	<30	<30	<30							
ЦИК	0,112	0,030	0,043	0,109							
АНФ	1:160										
ENA-screen	Отр.										
АТ к ДНК	Отр.										
LE-клетки	Отр.										
АЦЦП	3,815										
А/т к ФЛ	Отр.										
С3, С4	Норма										
АНЦА	Отр.										

- **Рисунок 6.** Рентгенография стоп в динамике после терапии тоцилизумабом
- **Figure 6.** X-ray of the feet in dynamics after treatment with tocilizumab



терапии добавлен колхицин 1 мг/сут, с кратковременным снижением выраженности клинико-лабораторной активности, при этом отмечалось прогрессирование снижения СКФ до 23 мл/мин/1,73 м²), терапия колхицином и лефлуномидом была отменена. В 2017 г. проведена нефробиопсия, морфологически подтвержден диагноз АА-амилоидоза. Пациентке была назначена терапия этанерцептом 50 мг подкожно 1 раз в неделю, на этом фоне незначительное снижение выраженности суставного синдрома, сохранялось повышение уровня СОЭ (41 мм/ч), СРБ (25 мг/л), сохранялась серопозитивность по РФ, уровень СКФ снизился до 11 мл/мин по формуле Кокрофта – Голта, протеинурия 1,1 г/сут, диурез 1 л/сут. Пациентка осмотрена нефрологом – показаний к экстренному проведению заместительной почечной терапии нет. Длительность терапии этанерцептом составила 3 мес., отмена в связи с отсутствием эффекта. Комиссионно по согласованию с нефрологами назначена терапия ТЦЗ 8 мг/кг (280 мг) внутривенно каждые 4 нед., пациентка продолжала прием преднизолона 10 мг/сут. В течение первых 4 нед. терапии пациентка отметила отчетливое снижение суставного синдрома (DAS28-ESR 7,3 ≥ 4,5 балла), отмечалось снижение уровня острофазовых показателей – СРБ (4,5 мг/л), СОЭ (25 мм/ч), дозу преднизолона удалось снизить до 5 мг/сут. В течение последующих 18 мес. пациентка получала терапию ТЦЗ 280 мг каждые 4 нед., с достижением клинической ремиссии к 12-му мес. лечения. Нежелательных явлений на фоне данной терапии не зафиксировано, значимых инфекционных осложнений не отмечено. У пациентки зафиксировано снижение протеинурии с 1,1 до 0,7 г/сут, сохранение диуреза на уровне 1–1,5 л/сут при устойчиво низких значениях СКФ (10–16 мл/мин по формуле Кокрофта – Голта). Через 1,5 года терапии сохранялась устойчиво низкая клинико-лабораторная активность болезни (DAS28-ESR 2,9; СРБ 3,4 мг/л; СОЭ 18 мм/ч).

Данное клиническое наблюдение подтверждает тот факт, что применение ТЦЗ у больных РА с развитием вто-

ричного амилоидоза почек в качестве второй линии терапии ГИБП после неэффективности блокаторов ФНО-α способствует устойчивому снижению клинико-лабораторной активности болезни, а также замедлению прогрессирования амилоидоза.

В настоящее время накоплен клинический опыт применения ТЦЗ при иммуновоспалительных заболеваниях (системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД), системном ювенильном идиопатическом артрите, осложненном синдромом макрофагальной активации, системных васкулитах с поражением сосудов крупного калибра – болезни Хортона, неспецифическом аортоартериите).

Следует отметить, что применение ТЦЗ при СКВ может обладать приемлемой эффективностью при высокой воспалительной активности, сопровождающейся лихорадкой, полиартритом, полисерозитом, поражением кожи и гемолитической анемией. Определено, что применение ТЦЗ в стандартной дозе 8 мг/кг/мес способствует быстрому купированию внепочечных проявлений СКВ, нормализации уровня СРБ, снижению ежедневной дозы преднизолона. Феномен снижения иммунологической активности СКВ, нормализация уровня анти-ДНК и повышение содержания фракций комплемента при СКВ требуют дальнейшего изучения, в частности возможного механизма блокирования функции антител-продуцирующих клеток. ТЦЗ отличается удовлетворительным профилем безопасности и может рассматриваться как альтернативный метод терапии СКВ при недостаточном эффекте ГК, цитостатиков и РТМ. Роль и место ТЦЗ в рекомендациях по терапии СКВ должны быть уточнены в последующих открытых и контролируемых клинических исследованиях [12, 13, 24].

В настоящее время начаты клинические исследования эффективности ТЦЗ при ССД. Недавно появились предварительные данные о двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II/III фазы, в котором 43 больных ССД в течение 48 нед. еженедельно получали

162 мг ТЦЗ подкожно и 44 больных – плацебо (ПЛ) [14, 15, 25]. У значительно большей доли пациентов, получавших ТЦЗ (28%), было отмечено улучшение согласно опроснику оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации, $p = 0,01$), чем у пациентов, получавших ПЛ (7%). На 48-й нед. нежелательные реакции (НР) и серьезные НР были зарегистрированы, соответственно, у 98 и 33% пациентов, получающих ТЦЗ, и у 91 и 34% пациентов в группе ПЛ. Серьезные инфекционные НР чаще регистрировались в группе ТЦЗ ($n = 7$), чем в группе ПЛ ($n = 2$). В настоящее время дальнейшие исследования эффективности и переносимости ТЦЗ при ССД продолжаются [26].

ТЦЗ подтвердил свою высокую эффективность в лечении васкулитов крупных артерий ГКА (в сочетании с ревматической полимиалгией и НАА) [27, 28]. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) III фазы Giant-Cell Arteritis Actemra trial (GiACTA) свидетельствовали о том, что применение ТЦЗ (Актемра) у больных ГКА (первые 6 мес. – в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) с постепенным снижением дозы) обеспечило значительное увеличение частоты достижения устойчивой ремиссии через год после начала терапии по сравнению с 6-месячной монотерапией ГК (56 и 14% соответственно). Результаты исследования способствовали официальной регистрации ТЦЗ для лечения ГКА [29, 30]. Опубликованы результаты открытого исследования IIА-фазы у больных ревматической полимиалгией (РПМА), в котором были эффективны курсы ТЦЗ со средней длительностью $3,9 \pm 0,9$ мес. [31].

Установлено, что в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных НАА, в т. ч. при рефрактерном течении. В соответствии с данными рандомизированных плацебо-контролируемых исследований отсутствие рецидивов через 6 мес. поддерживающего лечения ТЦЗ оказалось выше, чем в группе плацебо (51 и 23% соответственно), но различия не достигли статистической значимости ($p = 0,0596$). В связи с возможностью рецидива у пациентов с НАА, получающих лечение ТЦЗ, целесообразно сочетать его с назначением цитостатиков, прежде всего метотрексата [32, 33].

За последнее десятилетие, с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), существенно изменилась парадигма фармакотерапии ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), что улучшило прогноз в отношении деструкции суставов и амилоидоза у этих больных, однако по-прежнему системный вариант ЮИА (сЮА) характеризуется самым высоким среди ЮИА риском жизнеугрожающих состояний, в первую очередь из-за синдрома активации макрофагов (САМ). В настоящее время признано, что САМ является одним из гистиоцитарных заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда, – гемофагocитарным лимфогистиоцитозом (ГЛП). В настоящее время описаны случаи успешного применения ТЦЗ при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита с развитием вторичного САМ. Лечение ТЦЗ в короткие сроки обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повыше-

ние качества жизни, развитие ремиссии системного ювенильного идиопатического артрита и гемофагocитарного синдрома [34].

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ В СЛЕДСТВИЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вследствие инфекции COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся фатальным цитокиновым штормом [35, 36]. Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в т. ч. с повышением уровня ИЛ6. У пациентов с COVID-19 изучена эффективность ТЦЗ, который применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками цитокинового шторма и позволял у большинства достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения препарата (400 мг внутривенно капельно) [37, 38]. В марте 2020 г. FDA одобрило проведение клинических испытаний ТЦЗ в качестве терапии для взрослых пациентов с COVID-19. Компания «Рош» сообщает о проведении совместной работы с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) по запуску рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы с целью оценки безопасности и эффективности препарата тоцилизумаб (Актемра®) в дополнение к стандартной терапии у взрослых госпитализированных пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией [39, 40].

Важно отметить, что применение ТЦЗ включено в проект рекомендаций по лечению ИВЗ в условиях коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19), разработанных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингибция ИЛ6 является патогенетически обоснованным направлением фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний. Представленные данные международных и отечественных исследований, а также собственный клинический опыт дают основания полагать, что Тоцилизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ6- α (IL-6R) – является высокоэффективным и безопасным ГИБП при лечении ИВЗ, в т. ч. в период пандемии COVID-19, а его применение приводит к снижению клинико-иммунологической активности и способствует улучшению жизненного прогноза как при назначении в качестве ГИБП первой линии, так и при неэффективности других ГИБП и базисных противовоспалительных средств у этой категории пациентов. 

Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020
Принята в печать / Accepted 06.06.2020

Список литературы

1. Мазуров В.И., Лиля А.М., Зоткин Е.Г. *Клиническая ревматология*. М.: ФОЛИАНТ; 2005. 520 с.
2. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
3. Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A., Bartoloni-Bocci E., Berardicurti O., Bombardieri M. et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):93–106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.005.
4. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Столов С.В., Беляева И.Б. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на снижение кардиоваскулярного риска у ревматологических больных. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016;8(4):7–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27673507>.
5. Насонов Е.Л. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
6. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. *Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения*. СПб.: Медфорум; 2018. 138 с.
7. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):416–427. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254.
8. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L.Jr., Akl E.A., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1–26. doi: 10.1002/art.39480.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):163–169. doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
10. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Клиническая значимость ингибиторов Янускиназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы. *Современная ревматология*. 2019;13(4):116–123. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-116-123.
11. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Роль ИЛ 6 в формировании патогенетических механизмов ревматоидного артрита. *Поликлиника*. 2019;(3):42–47. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20193/42.pdf>.
12. Белопищевская Е.А., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Лапин С.В., Ткаченко О.Ю., Гусева В.И. и др. Значение определения аллельных генов HLA-DRB1 и спектра антифосфолипидных антител для прогнозирования ответа на иммуносупрессивную терапию у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Эффективная фармакология*. 2018;(1):16–21. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/znachenie_opredeleniya_allelnykh_genov_hladrb1_i_spektra_antifosfolipidnykh_antitel_dlya_prognozirovaniya.html.
13. Белопищевская Е.А., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Лапин С.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(3):7–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32453312>.
14. Ананьева Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):632–640. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640.
15. Sakkas L.I. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2723–2728. doi: 10.2147/DDDT.S99696.
16. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):2111–2117. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265.
17. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., Самигуллини Р.Р., Октябрьская И.Б., Петрова М.С. и др. Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019;13(5):22–29. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-22-29.
18. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., Самигуллини Р.Р., Мельников Е.С. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита. *Эффективная фармакология*. 2019;15(40):36–44. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44.
19. Мазуров В.И., Лесняк О.И. *Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей*. М.: Е-нот; 2017. 528 с.
20. Siebert S., Tsoukas A., Robertson J., McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280–309. doi: 10.1124/pr.114.009639.
21. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987–2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
22. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor anti-body, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3699–3709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023.
23. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175–187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555.
24. Adler S., Kolev M., Varisco P.A., Tham M., von Gunten M., Tappeiner C., Villiger P.M. Induction of severe systemic lupus erythematosus by TNF blockade and response to anti-IL-6 strategy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1235–1237. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.034.
25. Khanna D., Denton C.P., Jhreis A., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M.E. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4.
26. Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M.E. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212–220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682.
27. Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., Klearman M., Aringer M., Blockmans D. et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317–328. doi: 10.1056/nejmoa1613849.
28. Kernani T.A., Schäfer V.S., Crowson C.S., Hunder G.G., Gabriel S.E., Matteson E.L., Warrington K.J. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):780–781. doi: 10.1136/ard.2009.111005.
29. Tuckwell K., Collinson N., Dimonaco S., Klearman M., Blockmans D., Brouwer E. et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):657–664. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.002.
30. Villiger P.M., Adler S., Kuchen S., Wermelinger F., Dan D., Fiege V. 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(10031):1921–1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
31. Toussiot É., Régent A., Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Puéchal X. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open*. 2016;2(2):e000305. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000305.
32. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаясы: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):536–548. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548.
33. Iwagaitu S., Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:4580967. doi: 10.1155/2017/4580967.
34. Митенко Е.В., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(4):154–158. doi: 10.15690/pf.v10i4.771.
35. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
36. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
37. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
38. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814–818. doi: 10.1002/jmv.2580.
39. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Z. et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307–1310. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001907.
40. Rilling J., Kern W.V., Duerschmied D., Supady A., Bode C., Staudacher D.L., Wengenmayer T. A prospective, randomised, double blind placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (TOC-COVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):470. doi: 10.1186/s13063-020-04447-3.

References

- Mazurov V.I., Lila A.M., Zotkin E.G. *Clinical Rheumatology*. Moscow: FOLIANT; 2005. 520 p. (In Russ.)
- Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
- Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A., Bartoloni-Bocci E., Berardicurti O., Bombardieri M. et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(1):93–106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003.
- Mazurov V.I., Trofimov E.A., Stolov S.V., Belyaeva I.B. The impact of biological drugs at reducing cardiovascular risk in rheumatic patients. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(4):7–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27673507>.
- Nasonov E.L. *Russian clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR; 2017. 464 p. (In Russ.)
- Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimova T.N., Trofimov E.A. *Early rheumatoid arthritis: current diagnostic and treatment options*. Saint-Petersburg: Medforum; 2018. 138 p. (In Russ.)
- Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Avdeeva A.S., Panasyuk E.Y. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–427. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254.
- Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. Jr, Akl E.A., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1–26. doi: 10.1002/art.39480.
- Nasonov E.L., Karateev D.E. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):163–169. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
- Mazurov V.I., Belyaeva I.B. Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):116–123. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-116-123.
- Mazurov V.I., Belyaeva I.B. The role of IL 6 in the formation of the pathogenetic mechanisms of rheumatoid arthritis. *Poliklinika = Poliklinika*. 2019;3(3):42–47. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20193/42.pdf>.
- Belolipetskaya E.A., Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu., Guseva V.I. et al. The Importance of Allelic Genes HLA-DRB1 and Antiphospholipid Antibodies Spectrum Determination for the Prediction of the Response to Immunosuppressive Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2018;1(1):16–21. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/znachenie_opredeleniya_allelnykh_genov_hladrb1_i_spektra_antifosfolipidnykh_antitel_dlya_prognozirovaniya.html.
- Belolipetskaya E.A., Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A., Lapin S.V. et al. Clinical and immunological correlations in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibody syndrome. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(3):7–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32453312>.
- Ananyeva L.P. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):632–640. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640.
- Sakkas L.I. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2723–2728. doi: 10.2147/DDDT.S99696.
- Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):2111–2117. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265.
- Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Oktyabrskaya I.V., Petrova M.S. et al. Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(5):22–29. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-22-29.
- Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Melnikov Ye.S. Place of Genetically Engineered Biological and Targeted Drugs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(40):36–44. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44.
- Mazurov V.I., Lesnyak O.M. *Rheumatology. Pharmacotherapy without mistakes: a guide for doctors*. Moscow: E-noto; 2017. 528 p. (In Russ.)
- Siebert S., Tsoukas A., Robertson J., McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280–309. doi: 10.1124/pr.114.009639.
- Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987–2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
- Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor anti-body, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3699–3709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023.
- Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175–187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555.
- Adler S., Kolev M., Varisco P.A., Tham M., von Gunten M., Tappeiner C., Villiger P.M. Induction of severe systemic lupus erythematosus by TNF blockade and response to anti-IL-6 strategy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1235–1237. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.034.
- Khanna D., Denton C.P., Jhreis A., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M.E. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4.
- Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M.E. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212–220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682.
- Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., Klearman M., Aringer M., Blockmans D. et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317–328. doi: 10.1056/nejmoa1613849.
- Kermani T.A., Schäfer S., Crowson C.S., Hunder G.G., Gabriel S.E., Matteson E.L., Warrington K.J. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):780–781. doi: 10.1136/ard.2009.111005.
- Tuckwell K., Collinson N., Dimonaco S., Klearman M., Blockmans D., Brouwer E. et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GIACETA trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):657–664. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.002.
- Villiger P.M., Adler S., Kuchen S., Wermelinger F., Dan D., Fiege V. 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(10031):1921–1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
- Toussiroit É., Régent A., Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Puéchal X. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open*. 2016;2(2):e000305. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000305.
- Beketova T.V., Nasonov E.L. Innovative treatments for takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536–548. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548.
- Iwagaito S., Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:4580967. doi: 10.1155/2017/4580967.
- Alexeeva E.I., Alexeeva E.I., Denisova R.V., Sleptsova T.V. Clinical Case of Tocilizumab Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):154–158. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v10i4.771.
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814–818. doi: 10.1002/jmv.2580.
- Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Z. et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307–1310. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001907.
- Rilinger J., Kern W.V., Duerschmied D., Supady A., Bode C., Staudacher D.L., Wengenmayer T. A prospective, randomised, double blind placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (TOC-COVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):470. doi: 10.1186/s13063-020-04447-3.

Информация об авторах:

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Беляева Ирина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: belib@mail.ru

Самигуллина Рузана Рамиловна, руководитель кабинета терапии генно-инженерными биологическими препаратами, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

Чудинов Антон Леонидович, заведующий отделением (с кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами), Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница №25»; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

Дадалова Анна Михайловна, очный аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: dadalova-anna@mail.ru

Information about the authors:

Vadim I. Mazurov, Dr. of Sci. (Med.), honored worker of science of Russia, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; SCOPUS: 16936315400; RESEARCHER: J-9643-2014; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Irina B. Belyaeva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E. E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: belib@mail.ru

Ruzana R. Samigullina, Head of the Department of Genetic Engineering Biological Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

Anton L. Chudinov, Head of the Department of Genetic Engineering Biological Therapy, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Rheumatological Hospital No 25"; 30, Bolshaya Podyachskaya St., St. Petersburg, 190068, Russia; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

Anna M. Dadalova, Graduate student of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E. E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; e-mail: dadalova-anna@mail.ru