

Влияние терапии тоцилизумабом на прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом

А.С. Авдеева, А.В. Смирнов, Е.Ю. Панасюк, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute for Rheumatology» RAMS, Moscow

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Sergeevna Avdeeva
9056249400@mail.ru

Поступила 21.08.12

Цель — сопоставить влияние терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) на прогрессирование деструктивных изменений суставов и воспалительную активность ревматоидного артрита (РА) через 48 нед от начала лечения.

Материал и методы. Обследовано 42 больных РА, получивших по 6 инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне стабильной терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR, а также индексы активности SDAI и CDAI. Рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп проводили до начала терапии, затем через 48 нед. Отсутствием рентгенологического прогрессирования считалось изменение суммарного счета Шарпа/ван дер Хейде ≤ 0 .

Результаты. К 48-й неделе значения индексов DAS28 — 4,69 [3,86; 5,44], SDAI — 17,8 [10,7; 29,5], CDAI — 17,1 [7,2; 26,2] соответствовали умеренной активности заболевания и были достоверно ниже исходного уровня. Ремиссия по DAS28 наблюдалась у 11,9% пациентов, по SDAI — у 7,1%, по CDAI — у 9,5%. Медиана исходного значения суммарного счета Шарпа/ван дер Хейде составила 78 [46; 122], количества эрозий — 10,5 [2; 35], количества сужений — 67 [42; 98], к 48-й неделе лечения — соответственно 80 [44; 130], 13,5 [1,5; 34] и 69,5 [38; 110], рентгенологическое прогрессирование отмечалось у 9 (22,5%) пациентов. Достоверных различий количества эрозий и суммарного счета Шарпа в группах пациентов, у которых к 48-й неделе терапии сохранялась ремиссия или низкая активность заболевания по SDAI и CDAI, по сравнению с больными с умеренной и высокой активностью, выявлено не было.

Заключение. Результаты 24-недельной терапии ТЦЗ свидетельствуют о его клинической эффективности и способности тормозить прогрессирование деструктивных изменений суставов у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, SDAI, CDAI, рентгенологическое прогрессирование.

IMPACT OF TOCILIZUMAB THERAPY ON STRUCTURAL JOINT DAMAGE PROGRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

A.S. Avdeeva, A.V. Smirnov, E.Yu. Panasyuk, E.N. Alexandrova, E.L. Nasonov

Objective — to evaluate the impact of tocilizumab (TCZ) therapy on progression of joint destruction and rheumatoid arthritis (RA) inflammatory activity in 48 weeks after initiation of treatment.

Material and methods. 42 RA patients who received 6 intravenous TCZ infusions at dose 8 mg/kg given once every 4 weeks alongside with stable anti-inflammatory and glucocorticoid DMARDs were evaluated. EULAR criteria, as well as SDAI and CDAI disease activity indices were used to evaluate the efficacy of TCZ therapy. Radiographs of the hand and distal feet of each patient were obtained at baseline before initiating TCZ therapy and then at 48 weeks.

Absence of radiographic progression was defined as total Sharp/van der Heijde score change ≤ 0 .

Results. At Week 48 the following values of indices — DAS28 — 4,69 [3,86; 5,44], SDAI — 17,8 [10,7; 29,5], CDAI — 17,1 [7,2; 26,2] — were corresponding to moderate disease activity and were significantly lower than the baseline values. Remission by DAS28 was observed in 11,9% patients, by SDAI — in 7,1%, and by CDAI — in 9,5%. Baseline median total Sharp/van der Heijde score equaled to 78 [46; 122], the number of erosions — to 10,5 [2; 35], and the number of joint space narrowing — to 67 [42; 98], while at Week 48 the values of these indices were — 80 [44; 130], 13,5 [1,5; 34] and 69,5 [38; 110], respectively, with signs of radiographic progression in 9 (22,5%) patients. There were no significant differences in the number of erosions and total Sharp scores in subgroups of patients with low, moderate or high disease activity by SDAI & CDAI and sustainable remission at Week 48.

Conclusion. Clinical outcomes after 24-week TCZ therapy are indicative of its' clinical effectiveness and a potential to inhibit structural joint damage progression in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, SDAI, CDAI, radiographic progression.

Деструкция костной и хрящевой ткани является одним из основных проявлений ревматоидного артрита (РА). Она приводит к ранней инвалидизации больных в связи с нарушением функции суставов [1]. Деструктивные изменения связаны с эффектами провоспалительных цитокинов, и прежде всего фактора некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкина 1 (ИЛ) 1 и ИЛ6 [1, 2]. Разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), избирательно блокирующих ведущие звенья патогенеза РА, позволила улучшить результаты терапии РА, добиваться ремиссии заболевания и сдерживать развитие деструктивных изме-

ний суставов [1, 3, 4]. Важное место в терапии РА занимает тоцилизумаб (ТЦЗ; Tocilizumab, Актемра, «Ф. Хоффман-ля Рош Лтд», Швейцария) — гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), обладающие способностью связываться с мембранной и растворимой (p) формами ИЛ6-рецепторов (ИЛ6Р), что приводит к подавлению зависимых от ИЛ6 иммунновоспалительных реакций [5, 6].

ИЛ6 — плейотропный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе РА [7, 8]. ИЛ6 стимулирует пролиферацию синовиоцитов, дифференцировку клеток-предшественников в зрелые остеокласты [9], выработку

сосудистого эндотелиального фактора роста, играющего важную роль в неоваскуляризации синовиальной оболочки суставов [10], совместно с ИЛ1 усиливает продукцию протеаз и матриксных металлопротеиназ (ММП) [11]. Все это вместе взятое приводит к образованию паннуса, деструкции костной и хрящевой ткани при РА. Повышение уровней ИЛ6 и рИЛ6Р в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА коррелирует с активностью синовиита, тяжестью деструктивного поражения суставов, титрами ревматоидного фактора (РФ) [12, 13].

В многочисленных исследованиях показана взаимосвязь между развитием деструктивных изменений и активностью воспалительного процесса [14, 15].

Развитие клинического улучшения на фоне терапии ТЦЗ ассоциируется с быстрой и стойкой нормализацией СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА) [6, 16–21] и восстановлением метаболизма костной и хрящевой ткани [22, 23].

ТЦЗ обеспечивает достоверное замедление темпов прогрессирования деструкции суставов [24–28], однако взаимосвязь этого эффекта с клиническими проявлениями активности заболевания изучена пока недостаточно.

Цель исследования — сопоставить влияние терапии ТЦЗ на прогрессирование деструктивных изменений суставов и воспалительную активность РА через 48 нед от начала лечения.

Материал и методы

Обследовано 42 больных с достоверным диагнозом РА по классификационным критериям Американской

коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР» РАМН в период с 2009 по 2010 г. Все они были включены в российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование IV фазы, посвященное изучению эффективности и безопасности ТЦЗ при РА (ЛОРНЕТ). В этой группе преобладали женщины среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и антителам к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП), имевшие высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности. До начала терапии ТЦЗ они получали различные базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и глюкокортикоиды (ГК) без достаточного эффекта (табл. 1). Частота обнаружения IgM РФ составляла 85,9%, АЦЦП — 88,0%, причем в большинстве случаев отмечалась высокая концентрация этих аутоантител в сыворотке крови.

Всем больным проведено по 6 инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ГК. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [29], а также индексы активности CDAI и SDAI [30, 31].

Рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп проводили до начала терапии, затем через 48 нед. Были доступны для анализа данные повторного рентгенологического обследования на 40 больных. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался модифицированный метод Шарпа [32, 33]. Отсутствием рентгенологического прогрессирования считалось изменение суммарного счета Шарпа/ван дер Хейде ≤ 0 .

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл, СРБ — 5,0 мг/л. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл).

Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп — критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Ме) и 25-го; 75-го перцентилей. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии индексы DAS28 — 6,44 [5,87; 7,04], SDAI — 45,0 [36,2; 57,0] и CDAI — 41,5 [32,0; 53,0] соответствовали высокой активности РА (табл. 2). DAS28 достоверно снижался на 2, 4, 8, 12 и 24-й неделях терапии ТЦЗ,

Таблица 1 Характеристика больных (n=42)

Показатель	Значение
Пол, м/ж, n	10/32
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50,5 [43; 55]
Длительность заболевания, мес	56,5 [23; 81]
Ме [25-й; 75-й перцентили]	
Стадия РА, n (%):	
I	1 (2,4)
II	17 (40,5)
III	21 (50)
IV	3 (7,1)
Функциональный класс, n (%):	
I	8 (19)
II	34 (81)
III	0
IV	0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,4 [5,8; 7,05]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,75 [1,25; 2,25]
Предшествующая терапия БПВП, n (%)	
МТ	35 (83,3)
лефлуномид	6 (14,3)
сульфасалазин и др.	5 (11,9)
комбинация двух БПВП	4 (9,5)
Прием ГК, n (%)	25 (59,5)
Суммарный счет Шарпа/ван дер Хейде, Ме [25-й; 75-й перцентили]	78 [46; 122]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	41 [30; 70]
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,4 [19,2; 62,7]
IgM РФ-позитивные, n (%)	36 (85,7)
АЦЦП-позитивные, n (%)	37 (88)

и его значение к 24-й неделе лечения составило 2,11 [1,29; 2,77]. Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 4, 8, 12 и 24-й неделях применения ТЦЗ. К 24-й неделе у больных РА, получавших ТЦЗ, значения SDAI составляли 4,4 [2,0; 8,8], CDAI — 3,6 [1,4; 7,6], что соответствовало низкой активности РА.

Через 24 нед после окончания терапии ТЦЗ (48-я неделя от начала исследования) DAS28 составил 4,69 [3,86; 5,44], SDAI — 17,8 [10,7; 29,5] и CDAI — 17,1 [7,2; 26,2], что соответствовало умеренной активности заболевания и было достоверно ниже исходного уровня, но выше показателей, достигнутых к 24-й неделе лечения (см. табл. 2).

К 24-й неделе терапии ремиссия по DAS28 (<2,6) регистрировалась у 30 (71%) пациентов, SDAI (≤3,3) — у 13 (31%), CDAI (≤2,8) — у 14 (33%); низкая активность болезни по DAS28 (2,6–3,2) наблюдалась у 5 (12%) пациентов, SDAI (3,3–11) — у 21 (50%), CDAI (2,8–10) — у 20 (47,6%); в остальных случаях отмечалась умеренная или высокая активность.

К 48-й неделе ремиссия по DAS28 (<2,6) сохранялась у 5 (11,9%) больных, SDAI (≤3,3) — у 3 (7,1%), CDAI (≤2,8) — у 4 (9,5%); низкая активность болезни по DAS28 (2,6–3,2) была у 3 (7,1%) пациентов, SDAI (3,3–11) — у 8 (19%), CDAI (2,8–10) — у 7 (16,7%); остальные больные находились в состоянии умеренной или высокой активности заболевания.

До начала терапии 90,5% больных имели II или III рентгенологическую стадию, у 2,4% пациентов эрозивные изменения при проведении стандартного рентгенологического обследования не выявлялись. Суммарный счет Шарпа/ван дер Хейде составил 78 [46; 122], количества эрозий — 10,5 [2; 35], количества сужений суставных щелей — 67 [42; 98], к 48-й неделе — соответственно 80 [44; 130], 13,5 [1,5; 34] и 69,5 [38; 110]. Достоверных различий этих показателей по сравнению с исходными значениями не наблюдалось.

Рентгенологическое прогрессирование отмечалось у 9 (22,5%) пациентов, появление как минимум одной новой эрозии — у 10% больных.

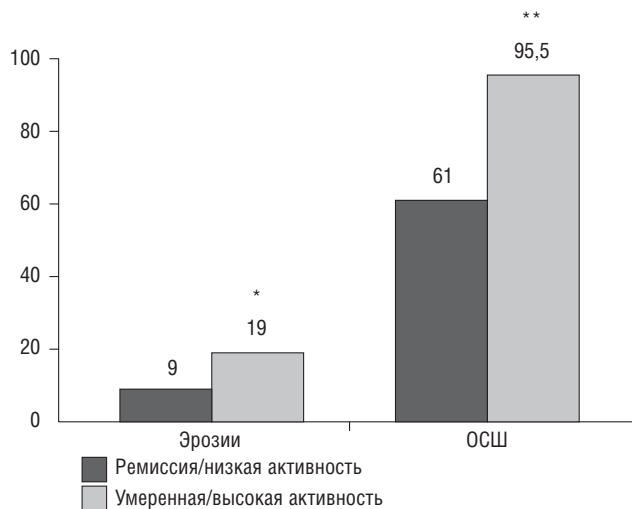
К 48-й неделе наблюдения при сохранении ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI и CDAI отмечалась тенденция к меньшему количеству эрозий и значению общего счета Шарпа (ОСШ), чем при умеренной и высокой активности, однако эти различия не достигали статистической достоверности (см. рисунок).

До начала терапии ТЦЗ 83,0% больных получали метотрексат (МТ) в средней дозе 15,2±2,5 мг/нед и 59,5% —

Таблица 2 Динамика индексов активности DAS28, SDAI и CDAI на фоне терапии ТЦЗ (n=42), Me [25-й; 75-й перцентили]

Неделя	DAS28	SDAI	CDAI
0-я	6,44 [5,87; 7,04]	45 [36,2; 57]	41,5 [32; 53]
2-я	4,76 [4,28; 5,3]*	—	—
4-я	4,24 [3,71; 4,95]*	22,6 [19,4; 29,3]*	21,9 [19,3; 30]*
8-я	3,2 [2,57; 3,61]*	15,3 [9,7; 21,1]*	15 [10; 20,8]*
12-я	2,95 [2,42; 3,44]*	9,6 [6,3; 15,7]*	10,1 [5,1; 15,8]*
24-я	2,11 [1,29; 2,77]*	4,42 [2,01; 8,8]*	3,6 [1,4; 7,6]*
48-я	4,69 [3,86; 5,44]**	17,8 [10,7; 29,5]**	17,1 [7,2; 26,2]**

Примечание. * — p<0,01 по сравнению с исходным уровнем; ** — p<0,01 по сравнению с 24-й неделей.



Количество эрозий и значение ОСШ в группах больных в зависимости от активности заболевания по индексам SDAI и CDAI к 48-й неделе от начала терапии ТЦЗ. * — p=0,48; ** — p=0,3

ГК в средней дозе 7,2±2,2 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Частота рентгенологического прогрессирования не зависела от сопутствующей терапии БПВП и ГК (табл. 3).

Обсуждение

Полученные результаты 48-недельного наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТЦЗ, а также способности замедлять прогрессирование рентгенологических изменений суставов у больных РА.

Антидеструктивный эффект ТЦЗ доказан в широкомасштабных клинических испытаниях (табл. 4). В исследовании SAMURAI [26] к 52-й неделе терапии рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 56% больных в группе ТЦЗ и лишь у 39% получавших БПВП (p=0,01). Среднее изменение суммарного счета Шарпа/ван дер Хейде и количества эрозий после 28 нед лечения ТЦЗ было значительно меньше, чем при использовании БПВП. Сходные результаты получены в исследовании LITHE [27]: к 52-й неделе терапии отсутствие рентгенологического прогрессирования отмечалось у 81–84% больных в группах ТЦЗ и у 67% в группе МТ (p<0,01). Замедление деструкции суставов на фоне терапии ТЦЗ также подтверждено данными исследования REACTION [34]. Рентгенологическое прогрессирование к 52-й неделе лечения отсутствовало у 62,8% из 232 больных РА, включенных в него. В соответствии с полученными нами результатами, прогрессирование деструкции прекращалось у 77,5% больных РА, получавших ТЦЗ.

Таблица 3 Влияние предшествующей терапии БПВП и ГК на рентгенологическое прогрессирование у больных РА, n (%)

Предшествующая терапия	Рентгенологическое прогрессирование		p
	отсутствовало (n=31)	выявлялась (n=9)	
Сопутствующая терапия МТ	27 (87)	7 (77,8)	0,25
Терапия другими БПВП	4 (13)	2 (22,2)	
Получали ГК	18 (58)	6 (66,7)	0,32
Не получали ГК	13 (41,9)	3 (33,3)	

Таблица 4 Частота рентгенологического прогрессирования на фоне терапии ТЦЗ (сопоставление литературных и собственных данных)

Автор, исследование	Характеристика пациентов	Терапия	Число больных	Доля больных без рентгенологического прогрессирования
Nishimoto N. et al. [26], SAMURAI	Ранний РА (около 2 лет), неэффективность БПВП	ТЦЗ 8 мг/кг, БПВП	302	56% в группе ТЦЗ 39% в группе БПВП
Kremer J. et al. [27], LITHE	Развернутый РА, неэффективность МТ	ТЦЗ 4 и 8 мг/кг + МТ МТ	1169	81–84% в группах ТЦЗ 67% в группе МТ
Takeuchi T. et al. [34], REACTION	Развернутый РА, неэффективность БПВП и ингибиторов ФНО α	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	232	62,8%
Dougados M. et al [42], ACT-RAY (РКИ IIIb фазы)	Развернутый РА (около 8 лет), неэффективность БПВП	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ ТЦЗ 8 мг/кг	556	65,3% в группе ТЦЗ+МТ 58,7% в группе ТЦЗ
Российское исследование ЛОРНЕТ	Развернутый РА, неэффективность БПВП	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	42	77,5%

Применение ТЦЗ позволяет добиться не только значительного клинического улучшения, но и развития ремиссии РА. В исследовании REACTION [24] авторы оценили эффективность применения ТЦЗ у 229 больных РА к 104-й неделе терапии. Ремиссия по DAS28 была достигнута у 71,2% из них, по CDAI – у 37,4%, и 38,2% больных имели значение индекса HAQ <0,5. В качестве предикторов полной ремиссии к 104-й неделе терапии авторы выделили небольшую длительность заболевания ($p=0,03$) и низкое исходное значение индекса CDAI ($p=0,04$).

Применение ТЦЗ позволяет тормозить прогрессирование деструктивных изменений суставов и среди больных с неадекватным ответом на предшествующую терапию ГИБП. Анализируя эффективность лечения ТЦЗ в группе пациентов, ранее без эффекта получавших ингибиторы ФНО α ($n=145$), Y. Tanaka и соавт. [25] отметили торможение деструкции суставов у 93,4% больных, а прекращение ее прогрессирования к 52-й неделе терапии (изменение ОСШ $\leq 0,5$) – у 55,8%.

Интерес представляют данные о влиянии предшествующей терапии БПВП и ГК на развитие деструктивных изменений суставов. Ряд авторов убедительно продемонстрировали его замедление при добавлении к стандартной терапии БПВП низких доз ГК [35–37]. B. Svensson и соавт. [35] оценили эффективность комбинированной терапии БПВП и низкими дозами ГК по сравнению с монотерапией БПВП у 250 больных ранним РА. Через 1 и 2 года наблюдения среди больных, получавших ГК, отмечалось меньшее значение ОСШ и количества эрозий, чем в группе БПВП. Сходные данные были получены S. Wassenberg и соавт. [36].

У больных РА, получающих ТЦЗ, японские авторы [34] не выявили зависимости частоты рентгенологического прогрессирования от предшествующей терапии МТ, ГК или ингибиторами ФНО α . Однако при проведении логистического регрессионного анализа была установлена взаимосвязь между отсутствием прогрессирования к 52-й неделе терапии ТЦЗ и дозой ГК до начала лечения. По нашим данным, частота рентгенологического прогрессирования не зависела от сопутствующей терапии БПВП и ГК, что может быть связано с небольшой численностью обследованных нами больных.

Ряд авторов показали взаимосвязь между активностью заболевания и прогрессированием деструктивных изменений суставов [14, 15, 38–40]. С другой стороны, при анализе результатов терапии ТЦЗ у 414 больных РА (данные исследования LITHE) J. Smolen и соавт. [41] продемонстрировали способность ТЦЗ сдерживать развитие деструкции независимо от активности болезни. В случае ремиссии или низкой активности заболевания частота рентгенологического прогрессирования к 52-й неделе терапии была примерно одинаковой у больных РА, которым проводилось лечение ТЦЗ и МТ, а при умеренной и высокой активности в группе ТЦЗ она была достоверно меньше, чем в группе плацебо.

Мы не наблюдали достоверных различий по ОСШ в группах больных с различной активностью заболевания по индексам SDAI и CDAI.

Таким образом, анализ результатов терапии ТЦЗ через 48 нед после первой инфузии препарата свидетельствует о его клинической эффективности, а также способности тормозить прогрессирование деструктивных изменений суставов у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
- Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2010;2:71–82.
- Jones G., Darian-Smith E., Kwok M. et al. Effect of biologic therapy on radiological progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? Biologics 2012;6:155–61.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:6317.
- Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. Handb Exp Pharmacol 2008;(181):151–60.
- Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). Тер арх 2010;5:64–71.
- Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. Rheumatology (Oxford) 2010;49:15–24.
- Fonseca J.E., Santos M.J., Canhao H. et al. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Autoimmun Rev 2009;8:538–42.

9. Kudo O., Sabokbar A., Pocock A. et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003;32:1–7.
10. Paleolog E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthr Res* 2002;4(Suppl. 3):81–90.
11. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–74.
12. Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 1996;11:88–95.
13. Sack U., Kinne R.W., Marx T. et al. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993;13:45–51.
14. Aletaha D., Nell V., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res Ther* 2005;7:R796–R806.
15. Welsing P., Landewe R., van Riel P. et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthr Rheum* 2004;50:2082–93.
16. Frey N., Grange S., Woodworth T. Relationship between serum concentration of the interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab and C-reactive protein reduction in RA patients: 6 months data from a phase 3 study. *Arthr Rheum* 2007;56(Suppl. 9):148–9.
17. Choy E.H., Isenberg D.A., Garrood T. et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthr Rheum* 2002;46:3143–50.
18. Nishimoto N., Terao K., Mima T. et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112:3959–64.
19. Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). *Науч-практич ревматол* 2009;2:21–9.
20. Александрова Е.Н., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С. и др. Динамика лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. *Науч-практич ревматол* 2011;3:14–9.
21. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2011;4:11–6.
22. Garnero P., Thompson E., Woodworth T. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2010;62:33–43.
23. Yokoe I., Nishio S., Sato H. et al. Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks. *Mod Rheumatol* 2011;21:710–4.
24. Tanaka Y., Takeuchi T., Amano K. et al. Impact of tocilizumab therapy for remission quartet in rheumatoid arthritis—the result of 104 weeks follow up data of REACTION study. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S483.
25. Tanaka Y., Takeuchi T., Amano K. et al. Impact of tocilizumab therapy after switching from tumor necrosis factor (TNF) inhibitors — prevention of joint damage by tocilizumab in patients with inadequate response to anti-TNF therapies. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S484.
26. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1162–7.
27. Kremer J., Blanco R., Brzosko M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthr Rheum* 2011;63:609–21.
28. Fleischmann R., Burgos-Vargas R., Skopouli F.N. et al. Tocilizumab inhibits radiographic progression, improves physical function, and gains efficacy over time: LITHE 2 year. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):384.
29. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum* 2003;49:214–24.
30. Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244–57.
31. Shaver T.S., Anderson J.D., Weidensaul D.N. et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35:1015–22.
32. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999;26:743–5.
33. Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
34. Takeuchi T., Tanaka Y., Amano K. et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients — REACTION 52-week study. *Rheumatology* 2011;50:1908–15.
35. Svensson B., Boonen A., Albertsson K. et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthr Rheum* 2005;52:3360–70.
36. Wassenberg S., Rau R., Steinfeld P. et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3371–80.
37. Hafström I., Albertsson K., Boonen A. et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:508–13.
38. Plant M.J., Williams A.L., O'Sullivan M.M. et al. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:1473–7.
39. Van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H., van der Heijde D.M. et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32:9–13.
40. Van der Heide A., Remme C.A., Hofman D.M. et al. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:1466–74.
41. Smolen J., Avila J., Aletaha D. et al. Tocilizumab (TCZ) inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis (RA) irrespective of its antiinflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S630.
42. Dougados M., Kissel K., Amital H. et al. Double-blind study of tocilizumab plus methotrexate vs tocilizumab plus placebo in patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate: progression of structural damage, quality of life, and physical function at 24 weeks. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S1032.