

# Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды

Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>, Лиля А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Евгений Львович Насонов; [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

**Contact:** Evgeny Nasonov; [nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

Поступила 30.10.17

В спектре цитокинов, принимающих участие в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), большое внимание в последние годы уделяется изучению интерлейкина 6 (ИЛ6). Внедрение в 2010 г. в клиническую практику моноклональных антител, ингибирующих активность ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), является крупнейшим достижением в лечении ИВРЗ в начале XXI в. В настоящее время ингибция ИЛ6 рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в лечении ревматоидного артрита (РА), многих других воспалительных заболеваний, а также злокачественных новообразований. Данные, полученные в международных исследованиях, подтверждаются обширным российским опытом применения ТЦЗ при РА в рамках исследования ЛОРНЕТ, в котором установлены быстрый и стойкий клинический эффект, улучшение качества жизни пациентов, замедление прогрессирования деструкции суставов, положительная динамика ультразвуковых признаков суставного воспаления, иммунологических биомаркеров активности воспалительного процесса, выявлены иммуногенетические и иммунологические «предикторы» эффективности препарата. Недавно были получены данные о высокой эффективности ТЦЗ для лечения васкулитов крупных артерий – гигантоклеточного артериита в сочетании с ревматической полимиалгией и артериита Такаясу. Следует отметить достижения российских ученых (компания БИОКАД), разработавших препарат BCD-089, который представляет собой человеческие моноклональные антитела к ИЛ6Р. Ингибция ИЛ6 относится к числу наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии ИВРЗ человека. Дальнейшая расшифровка механизмов, определяющих физиологические и патологические эффекты ИЛ6, наряду с созданием новых препаратов, блокирующих эффекты этого цитокина, имеет важное значение для прогресса ревматологии и многих других разделов современной медицины.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-599.

## INHIBITION OF INTERLEUKIN 6 IN IMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: ACHIEVEMENTS, PROSPECTS, AND HOPES Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>, Lila A.M.<sup>1</sup>

Much attention has been recently paid to the study of interleukin 6 (IL-6) among the cytokines involved in the development of immune inflammatory rheumatic diseases (IIRDs). The introduction of monoclonal antibodies that inhibit the activity of IL-6 (tocilizumab, TCZ) in clinical practice in 2010 is one of the biggest advances in IIRD treatment in the early 21<sup>st</sup> century. IL-6 inhibition is now regarded as one of the most promising areas in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), many other inflammatory diseases, and malignant neoplasms. The data obtained in international studies are confirmed by extensive Russian experience with TCZ used to treat RA in the LORNET study that has established the rapid and steady-state clinical effect of the drug, better quality of life in the patients, slower progression of joint destruction, positive changes in the ultrasound signs of articular inflammation and in the immunological biomarkers of inflammatory activity and identified the immunological and immunogenetic predictors for the efficiency of the drug. There is recent evidence that TCZ is highly effective in treating large-vessel vasculitis – giant cell arteritis concurrent with polymyalgia rheumatica and Takayasu's arteritis. Noteworthy are the achievements by the Russian scientists (BIOCAD) who have designed BCD-089 that is a human anti-IL-6 receptor monoclonal antibody. IL-6 inhibition is one of the most rapidly developing areas of pharmacotherapy for human IIRDs. Further deciphering the mechanisms determining the physiological and pathological effects of IL-6 along with the design of novel drugs that block the effects of this cytokine is of considerable importance for the progress of rheumatology and many other branches of modern medicine.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; interleukin 6; tocilizumab.

**For reference:** Nasonov EL, Lila AM. 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: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>

Центральное место в развитии хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) занимают «провоспалительные» цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ1, ИЛ17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимули-

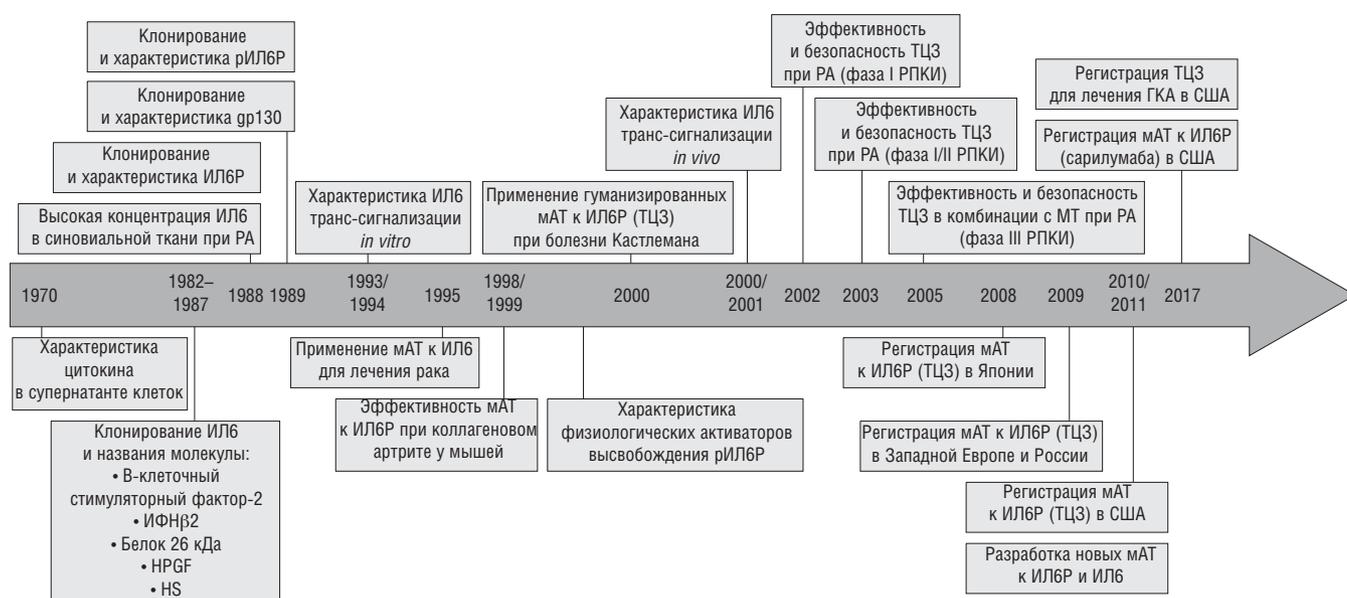
рующий фактор (ГМ-КСФ) и др., подавление активности, синтеза или внутриклеточной сигнализации которых, с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или низкомолекулярных «таргетных» препаратов, рассматривается как новое перспективное направление в лечении этих заболеваний [1–4].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИВРЗ, большое внимание уделяется изучению роли ИЛ6 [5–7]. Внедрение в 2010 г. в клиническую практику моноклональных антител (мАТ), ингибирующих активность этого цитокина (тоцилизумаб – ТЦЗ), наряду с применением ингибиторов ФНО $\alpha$ , относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI в. [6–8] (рис. 1).

Материалы, касающиеся биологических эффектов ИЛ6, недавно суммированы в обзорах ряда авторов [1, 5–7]. Напомним, что ИЛ6 – мультифункциональный (плейотропный) цитокин, который синтезируется иммунными и стромальными клетками в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов, опосредованную «молекулярными паттернами», связанными с патогенами и повреждением (pathogen-associated molecular patterns и damage-associated molecular patterns). В рамках «цитокинов сети» индукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНО $\alpha$ , интерфероны (ИФН) и колониестимулирующие факторы, а ингибиторами – ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13. Биологическая активность ИЛ6 определяется его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию клеток. ИЛ6 функционирует как аутокринный, паракринный и «гормоноподобный» регулятор разнообразных «нормальных» и «патологических» биологических процессов, которые условно можно подразделить на «иммуновоспалительные» и системные (табл. 1). К «иммуновоспалительным» эффектам относят следующие: регуляция острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка); дифференцировка «иммунных» клеток, участвующих в антиинфекционном иммунитете (в том числе 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), стимуляция гемопоэза (созревание миелоидных предше-

ственников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу); неоангиогенез; остеокласт-опосредованное ремоделирование костной ткани. «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.

Плейотропные биологические эффекты ИЛ6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ6-рецепторы (R) и «нисходящие» (downstream) сигнальные молекулы (рис. 2). ИЛ6R состоит из двух цепей: ИЛ6-связывающая цепь (ИЛ6R $\alpha$ ) и трансмембранный белок gp130 (130 кДа гликопротеин; ИЛ6R $\beta$ ), который является сигнальным рецептором. ИЛ6R $\alpha$  экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, CD4 Т-клетки, гепатоциты, подоциты, мегакариоциты и специализированные клетки эпителия кишечника), в то время как gp130 (ИЛ6R $\beta$ ) присутствует практически на всех клетках организма человека. Инициация сигнального каскада, индуцированного ИЛ6, начинается после связывания комплекса ИЛ6–ИЛ6R $\alpha$  с gp130, который, подвергаясь димеризации, приводит к активации Янус-киназ (Janus kinases; JAK) 1 и 2 за счет фосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматического участка gp130. При этом проксимальный тирозиновый остаток gp130 является «стыковочным» участком для фосфатазы SHP2 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11), которая стимулирует MAPK (mitogen-activated protein kinase) и PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 kinase) сигнальные пути. Фосфорилирование других тирозиновых остатков приводит к «рекрутированию» STAT (signal trans-



Liu X, et al. Curr Opin Rheumatol. 2016;28:152-60, в модификации

**Рис. 1.** История изучения ИЛ6 и создания лекарственных препаратов, ингибирующих ИЛ6 для лечения РА. РПКИ – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, МТ – метотрексат, ГКА – гигантоклеточный артериит

Таблица 1 Биологические эффекты ИЛ6

Органы (или клетки), синтезирующие ИЛ6	Активность	Влияние на синтез белков или клеточные реакции	Биологические эффекты	Возможное клиническое значение
Гепатоциты	Стимуляция	СРБ SAA Гепсидин $\alpha$ 1-Антитрипсин Фибриноген Гаптоглобин ZP14	Дисфункция эндотелия Формирование и отложение амилоидных фибрилл Гиперкоагуляция Снижение уровня железа в сыворотке Усиление импорта цинка	Атеротромбоз А-амилоидоз Болезнь Альцгеймера Анемия хронического воспаления
	Ингибция	Фибронектин Альбумин Трансферрин	Клеточная адгезия и миграция Гипоальбуминемия Снижение транспорта железа	Гипоцинкемия, связанная с хроническим воспалением Нарушение заживления ран Туморогенез Отеки Анемия хронического воспаления
Костный мозг	Стимуляция	Созревание мегакариоцитов	Тромбоцитоз	Тромбоцитоз, связанный с воспалением
Иммунная система	«	Дифференцировка CD4 Т-клеток в Th17-клетки Дифференцировка фолликулярных CD4 Т-клеток Дифференцировка CD8 Т-клеток в цитотоксические Т-клетки Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки	Синтез ИЛ17 Синтез ИЛ21 Синтез аутоантител	ИБЗ Аутоиммунные заболевания IgG4-ассоциированные заболевания Гипергаммаглобулинемия Развитие множественной миеломы
	Ингибция	Дифференцировка CD4 Т-клеток в Th1-клетки Дифференцировка Т-регуляторных клеток, зависимая от ТФР $\beta$	Нарушение баланса в сторону Th2-типа иммунного ответа Подавление формирования Т-регуляторных клеток	ИБЗ
Синовиальные фибробласты	Стимуляция	RANKL VEGF	Активация остеокластов Усиление ангиогенеза и сосудистой проницаемости	Костная резорбция Остеопороз Отеки Неоваскуляризация
Кератиноциты	«	Пролиферация кератиноцитов	Усиление кератоза	Псориаз
Фибробласты кожи	«	Пролиферация фибробластов кожи	Усиление синтеза коллагена	ССД

**Примечание.** СРБ – С-реактивный белок, SAA – сывороточный амилоид А, ТФР $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ , RANKL – рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора  $\kappa$ B, VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста, ССД – системная склеродермия.

ducers and activators of transcription) 1 и 3, которые подвергаются фосфорилированию, димеризации и переносятся в ядро клеток, где стимулирует транскрипцию генов-мишеней. Комплекс gp130–JAK–STAT, в свою очередь, вызывает активацию белка SOCS3 (suppressor of cytokine signaling), который действует как негативный регулятор ИЛ6-сигнализации.

Как уже отмечалось, большинство клеток организма человека не экспрессируют мИЛ6Р, а следовательно, устойчивы к биологическим эффектам ИЛ6. Однако в кровяном русле и тканях присутствует растворимая (р) форма ИЛ6Р $\alpha$ , которая образуется за счет протейолитического расщепления, опосредуемого Zn<sup>2+</sup> металлопротеиназой ADAM (a disintegrin and metalloproteinase domain) 10 и 17, и, в меньшей степени, альтернативного сплайсинга информационной (и) РНК. Следует напомнить, что образование растворимых цитокиновых рецепторов, которые могут выступать в роли как агонистов, так и антагонистов «цитокиновой» сигнализации, – важный компонент обратной регуляции «цитокиновой сети». Например, растворимые рецепторы ФНО $\alpha$  и ИЛ1 блокируют эффекты этих цитокинов. Напротив, рИЛ6Р $\alpha$  предохраняет ИЛ6 от ферментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыворотке и, что самое главное, в комплексе с ИЛ6 обладают способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют мИЛ6Р $\alpha$ . Этот процесс получил название «транс-сигнали-

зация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием ИЛ6 с мИЛ6Р $\alpha$ , определяется как «классическая» сигнализация (или цис-сигнализация). При этом ADAM10 способствует медленному (конститутивному) отщеплению ИЛ6Р $\alpha$  с клеточной мембраны, в то время как ADAM17 под влиянием потенциальных «провоспалительных» стимулов (в том числе ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) вызывает быстрое высвобождение рИЛ6Р в кровяное русло и играет центральную роль в ИЛ6-зависимой транс-сигнализации. Полагают, что «транс-сигнализация» в большей степени определяет «патогенные» эффекты ИЛ6, чем «классическая» сигнализация [9]. В то же время «классическая» сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании «патогенных» Th17- и Th22-клеток и подавлении Т-регуляторных клеток. Таким образом, «транс-сигнализация» и классическая «сигнализация» могут вносить разнонаправленный вклад в развитие иммунопатологического процесса при ИВРЗ в процессе прогрессирования болезни.

В настоящее время гиперпродукция ИЛ6 рассматривается как доказанный (или предполагаемый) компонент иммунопатогенеза широкого круга заболеваний человека (табл. 2). Это послужило основанием для планирования многочисленных РПКИ, направленных на оценку эффективности блокирования функциональной активности ИЛ6 при этих заболеваниях (табл. 3) с использованием МАТ (см. рис. 2).

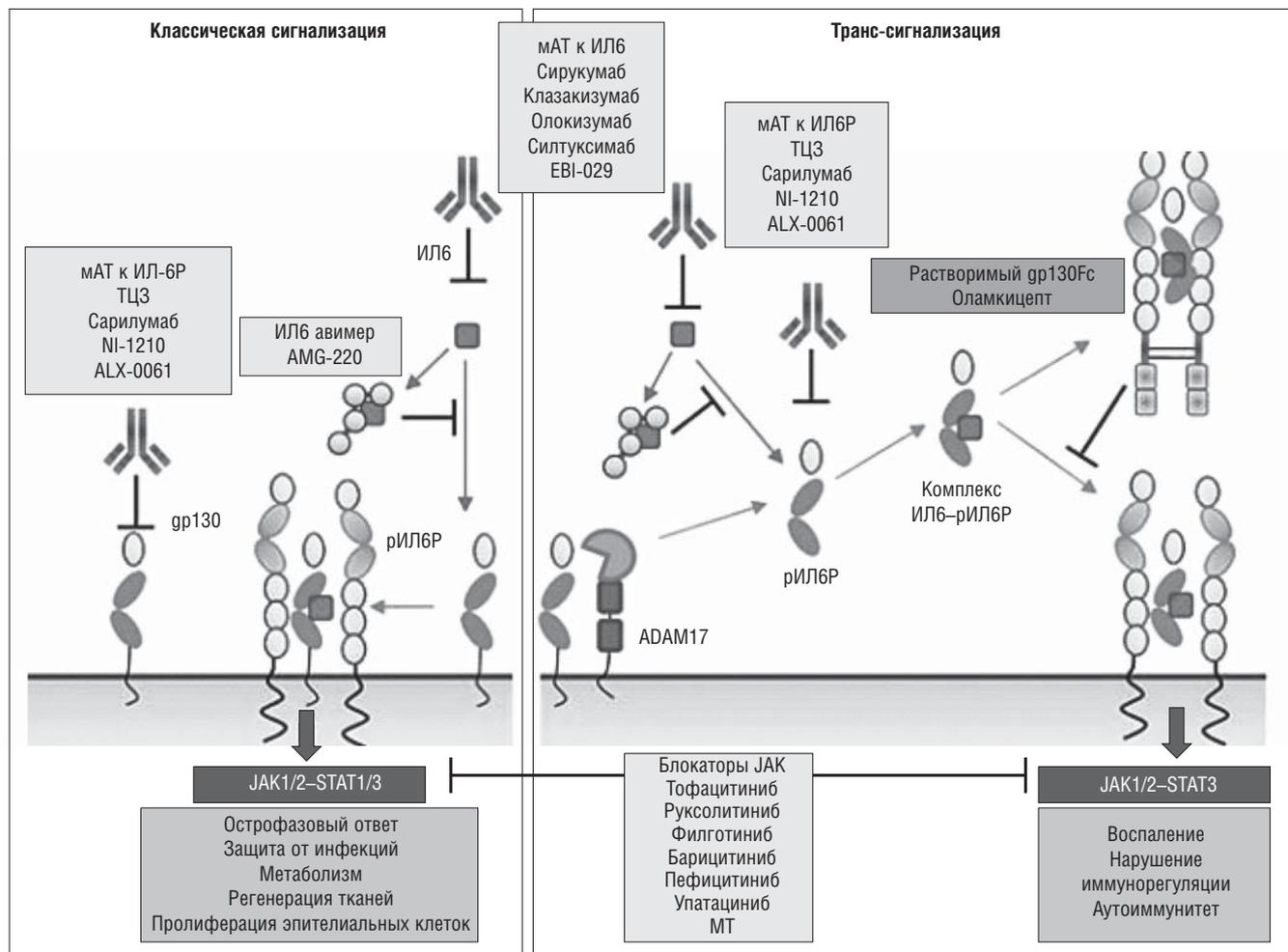


Рис. 2. Сигнализация и подходы к ингибции ИЛ6

ТЦЗ (Tocilizumab, Актепра, Roche), который является первым ингибитором ИЛ6, зарегистрированным для лечения РА (и системного варианта ювенильного идиопатического артрита), представляет собой гуманизированные мАТ (IgG1), которые, связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [1]. При различных клинических субтипах РА (в том числе при раннем РА) ТЦЗ (в комбинации с МТ) в виде парентеральных или подкожных инъекций не уступает по эффективности другим ГИБП, его применение позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО $\alpha$  [10, 11]. К достоинствам ТЦЗ следует отнести более высокую эффективность при монотерапии, по сравнению с другими ГИБП, по крайней мере ингибиторами ФНО $\alpha$  [12], а также у пациентов с тяжелым течением болезни Стилла взрослых [1, 13]. Все это вместе взятое в перспективе может иметь значение для персонализации терапии РА, повышения приверженности пациентов лечению. Следует подчеркнуть, что в программах международных клинических исследований ТЦЗ (TOWARD) принимали активное участие российские ревматологи [14].

Согласно российским рекомендациям [15], при РА назначение ТЦЗ в качестве «первого» ГИБП особенно целесообразно у пациентов с выраженными конституциональными проявлениями (генерализованные интенсивные боли, длительная утренняя скованность, слабость, быстрое

похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями: значительное увеличение концентрации СРБ (>100 мг/л), гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, развитие А-амилоидоза. Поскольку ТЦЗ снижает выраженность клинических и лабораторных проявлений, характерных для «острофазового» ответа (лихорадка, повышение СОЭ и уровня СРБ), необходимо тщательно оценивать риск инфекционных осложнений (могут протекать малосимптомно), особенно при проведении неотложных оперативных вмешательств. Учитывая, что на фоне лечения ТЦЗ (и другими ингибиторами ИЛ6) наблюдается развитие гиперлипидемии, необходим тщательный мониторинг риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Данные, полученные в международных исследованиях, подтверждаются обширным российским опытом применения ТЦЗ в рамках программы ЛОРНЕТ (Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной или высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на БПВП при добавлении к терапии Тоцилизумаба). В процессе этого исследования установлены быстрый и стойкий клинический эффект терапии ТЦЗ [16–19], улучшение качества жизни пациентов [20], замедление прогрессирования деструкции суставов [21], положительная динамика ультразвуковых признаков суставного воспаления [22–24], иммунологических биомаркеров актив-

ности воспалительного процесса [25–28], выявлены иммуногенетические предикторы «ответа» на терапию [29], получены данные о сравнительной эффективности и иммунных эффектах ТЦЗ и анти-В-клеточного препарата ритуксимаба [30, 31].

Совсем недавно была продемонстрирована высокая эффективность ТЦЗ при васкулитах крупных артерий – ГКА (в сочетании с ревматической полимиалгией) и артериите Такаюсу, в развитии которых фундаментальную роль играет гиперпродукция ИЛ6 [32–34]. Особый интерес представляют данные исследования GIACSTA [35], которые послужили основанием для официальной регистрации ТЦЗ для лечения ГКА в США и Европе. Установлена высокая эффективность ТЦЗ в отношении частоты развития стойкой ремиссии и снижения кумулятивной дозы ГК (табл. 4). Сформулированы предварительные показания для назначения ТЦЗ при ГКА [36]:

**Таблица 2** Заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ6

**ИВРЗ:**

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

**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

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

ей) и артериите Такаюсу, в развитии которых фундаментальную роль играет гиперпродукция ИЛ6 [32–34]. Особый интерес представляют данные исследования GIACSTA [35], которые послужили основанием для официальной регистрации ТЦЗ для лечения ГКА в США и Европе. Установлена высокая эффективность ТЦЗ в отношении частоты развития стойкой ремиссии и снижения кумулятивной дозы ГК (табл. 4). Сформулированы предварительные показания для назначения ТЦЗ при ГКА [36]:

- в качестве препарата «первой линии» в комбинации с ГК у пациентов с тяжелыми коморбидными заболеваниями с целью быстрого снижения дозы ГК;
- в качестве препарата «второй линии» у больных, которые нуждаются в комбинированной терапии для достижения «ГК-сберегающего» эффекта, или являются рефрактерными к МТ, или плохо переносят его и имеют риск НР на фоне лечения этим препаратом;
- в качестве препарата «второй линии» при ГКА и ревматической полимиалгии при частом обострении иммуновоспалительного процесса на фоне снижения дозы ГК.

Учитывая многочисленные данные о важной роли ИЛ6 в иммунопатогенезе ССД [37, 38], большой интерес представляют результаты РПКИ, свидетельствующие об определенной эффективности ТЦЗ при этом заболевании, в первую очередь в отношении прогрессирования фиброза кожи, легких и улучшения общего состояния пациентов [39, 40].

Наряду с ТЦЗ, активно разрабатываются другие типы МАТ, блокирующих эффекты ИЛ6, которые распознают разные эпитопы ИЛ6 и блокируют связывание ИЛ6 с ИЛ6Р (сирукумаб, клазакизумаб) или взаимодействие комплекса ИЛ6–ИЛ6Р с gp130 (олокизумаб). Сарилумаб (САР; Sarilumab, Kevzara) – человеческие МАТ к α-субъединице ИЛ6Р для подкожного введения – уже зарегистрирован для лечения РА [41, 42]. Завершаются исследования человеческих МАТ к ИЛ6 сирукумаба (СРК; Sirukumab) при РА [43]. Предварительные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности гуманизированных МАТ к ИЛ6 – олокизумаба [44], который, связываясь с сайтом 3 ИЛ6, обладает способностью блокировать сигнальные пути на этапе сборки гексамерного комплекса ИЛ6, ИЛ6Р, gp130. Олокизумаб разрабатывается российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с фармацевтической компанией UCSB Pharma. В настоящее время в России и других странах проводится серия международных исследований фазы III CREDO (рис. 3), целью которых является оценка эффективности и безопасности олокизумаба (в комбинации с МТ) у пациентов с РА, резистентных к монотерапии МТ и/или ингибиторам ФНОα.

В этих исследованиях активное участие принимают российские ревматологи, производство препарата планируется разместить в России. Российская компания БИОКАД разработала препарат BCD-089, который представляет собой человеческие МАТ к ИЛ6Р [49]. Предполагается, что BCD-089 может обладать рядом преимуществ перед ТЦЗ в связи с более низкой иммуногенностью, менее выраженной способностью индуцировать антитело-зависимую и комплемент-зависимую клеточную цитоток-

Таблица 3 Клинические испытания ингибиторов ИЛ6

Препарат	Структура	Мишень	Путь введения	Заболевания	Фаза РПКИ			
ТЦЗ	Гуманизированные	ИЛ6Р	V/v	Боковой амиотрофический склероз	II			
			V/v	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	II			
			V/v	V-клеточный хронический лимфолейкоз	I			
			V/v	Инфекция ВИЧ	I			
			V/v	Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	II			
			V/v	Шизофрения	I и IV			
			V/v	Острая болезнь «трансплантат против хозяина», резистентная к ГК	I/II			
			V/v	Предотвращение болезни «трансплантат против хозяина»	II			
			V/v	Воспаление почечного трансплантата	II			
			V/v	Сахарный диабет 1-го типа	II			
			V/v	Мультицентричная болезнь Кастанеллана	II			
			V/v	Фиброзная дисплазия костей	II			
			V/v	Остеоартрит кистей	III			
			V/v	Рефрактерный дерматомиозит и полимиозит	II			
			V/v	Артериит Такаясу	III			
			V/v	Первичный синдром Шегрена	II			
			V/v	Увеит	I/II			
			V/v	Офтальмопатия Грейвса	III			
			V/v	Отек сетчатки при сахарном диабете	II			
			Сарилумаб	Полностью человеческие	ИЛ6Р $\alpha$	P/k	Шизофрения	I
P/k	Болезнь Эрдгейма–Честера	II						
P/k	ССД	II						
P/k	Поражение сердечно-сосудистой системы при РА (по сравнению с этанерцептом)	IV						
P/k	Болезнь Бехчета	II						
P/k	РА	III (MOBILITY, TARGET, MONARCH, SARIL-RA-HARUKA, SARIL-RA-KAKENASI, RA-COMPARE)						
P/k	Увеит	II						
Сирукумаб	Полностью человеческие	ИЛ6				P/k	РА	III (SIRROUND-D, -H, -T, -M, -LTE)
						P/k	ГКА	III (SIRRESTRA)
						P/k	Большое депрессивное расстройство	II
			V/v	Системная красная волчанка	II			
Олокизумаб	Гуманизированные	ИЛ6	P/k	РА	II–III			
Силтуксимаб	Химерные	ИЛ6	V/v	Мультицентричная болезнь Кастанеллана	II			
			V/v	Рак почки с метастазами	I/II			
			V/v	Солидные опухоли	I/II			
			V/v	Множественная миелома	II			
			V/v	Сахарный диабет 1-го типа	II			

Примечание. V/v – внутривенно, п/к – подкожно, ГК – глюкокортикоиды.

сичность, большей продолжительностью полужизни в кровяном русле. Планируется дальнейшее изучение эффективности и безопасности VCD-089 в ходе клинических исследований у пациентов с РА.

Учитывая фундаментальную роль JAK2 в сигнализации, индуцированной ИЛ6, привлекает внимание группа низкомолекулярных «таргетных» препаратов – ингибиторов JAK (тофацитиниб, барицитиниб и др.), блокирующих активность этого фермента [3, 50, 51]. Очевидно, что

их клиническая эффективность при РА и некоторых других заболеваниях, потенциально связанных с гиперпродукцией ИЛ6, с одной стороны, и развитие НР (гиперлипидемия и др.) – с другой, может быть обусловлена блокированием физиологических и патологических эффектов ИЛ6 [52]. Учитывая многообразное влияние ингибиторов JAK на синтез не только ИЛ6, но и других цитокинов, эту группу препаратов условно можно рассматривать как пероральные «неселективные» ингибиторы ИЛ6. Приме-

Таблица 4 Эффективность и безопасность ТЦЗ при ГКА (исследование GiACTA) через 52 нед

Группы пациентов	Стойкая ремиссия, %	Кумулятивная доза преднизолона, мг	Обострение ГКА, %	Необходимость назначения ГК, %	Отмена из-за НР, %	Тяжелые инфекции, %
ТЦЗ (1 раз в неделю; n=100)	56*	1862	23	23	6	7
ТЦЗ (1 раз в 2 нед; n=100)	53*	1862	26	33	6	4
ПЛ (снижение дозы ГК через 26 нед; n=50)	14	3296	68	74	4	4
ПЛ (снижение дозы ГК через 52 нед; n=51)	18	3818	49	55	0	12

Примечание. ПЛ – плацебо. \* p<0,0001 между группами ТЦЗ и ПЛ.

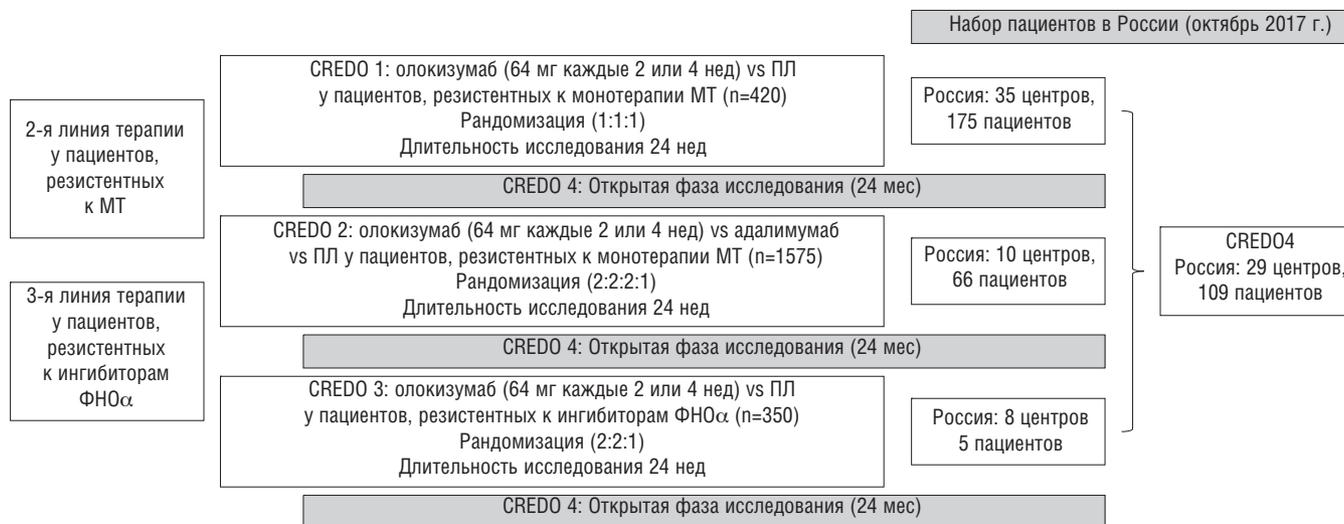


Рис. 3. Клиническая программа исследования (CRED0) препарата олокизумаб у пациентов с РА

чательно, что МТ также обладает способностью блокировать сигнальный путь JAK1/2–STAT [53]. При этом его клиническая эффективность и способность подавлять деструкцию суставов при РА коррелируют со снижением концентрации ИЛ6 (но не ФНОα) в сыворотках пациентов [54]. Эти данные свидетельствуют о частично перекрывающихся механизмах действия ингибиторов ИЛ6, ингибиторов JAK и МТ. Этим можно частично объяснить более высокую эффективность монотерапии ингибиторами ИЛ6 (а также ингибиторами JAK), чем ГИБП с другими механизмами действия.

Новое направление применения ТЦЗ (а возможно, и других ингибиторов ИЛ6) в медицине связано с их эффективностью при некоторых критических состояниях, таких как «синдром цитокинового шторма» (Cytokine Storm Syndrome), в первую очередь при его субтипе – «синдроме высвобождения цитокинов» (Cytokine Release Syndrome) [55]. Этот синдром является потенциально смертельным осложнением клеточной терапии с использованием генно-модифицированных Т-лимфоцитов (так называемая терапия CAR T cell – chimeric antigen receptor gene-modified T cells), которая в последние годы широко применяется для лечения злокачественных новообразований, в первую очередь гематологических [56, 57]. Интересно, что блокада ИЛ6 малоэффективна при другом субтипе «синдрома цитокинового шторма» – синдроме активации макрофагов, тяжелом осложнении системного варианта ювенильного идиопатического артрита. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ТЦЗ в отношении НР (артрита) [58], возникающих на фоне иммунотерапии злокачественных новообразований, связанных с ингибированием «иммунных контрольных точек» (immune check-points) с использованием МАТ к CTLA-4 (cytotoxic-T-lymphocyte-antigen-4) и PD-1 (programmed death protein-1) [59].

Наряду с расширением спектра (и показаний для применения) МАТ к ИЛ6Р и ИЛ6, блокирующих оба пути сигнализации ИЛ6, интенсивно изучаются возможности селективной ингибиции только «транс-сигнализации», которая, как уже отмечалось, в большей степени участвует в реализации «провоспалительного» потенциала ИЛ6, чем «классическая» сигнализация, регулирующая многие го-

меостатические эффекты ИЛ6. В связи с этим привлекает внимание роль растворимой формы gp130, который присутствует в кровяном русле в высокой концентрации (>400 нг/мл) и, образуя комплекс с ИЛ6–ИЛ6Р, в норме препятствует активации клеток (буферный эффект), экспрессирующих gp130. Однако на фоне воспаления «буферная» активность растворимого gp130 становится недостаточной для подавления патологических эффектов ИЛ6. Это послужило стимулом для создания препарата, представляющего собой белок, состоящий из растворимого gp130, конъюгированного (fusion) с Fc-фрагментом IgG1, который обладает способностью селективно блокировать «транс-сигнализацию», опосредованную ИЛ6 [60]. Полагают, применение этого препарата позволит избежать НР, связанных с глобальным подавлением обоих путей сигнализации ИЛ6. Эффективность растворимого gp130-Fc подтверждена на экспериментальных моделях ИВЗ, включая РА (антиген-индуцированный и коллагеновый артриты), воспаление кишечника, атеросклероз (гиперхолестеринемия у мышей, лишенных рецепторов липопротеидов низкой плотности), аллергическая астма, воспаление, связанное с ожирением, эмфизема легких (спонтанная и индуцированная курением).

Таким образом, ингибиция ИЛ6 относится к числу наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии ИВЗ человека. Дальнейшая расшифровка механизмов, определяющих физиологические и патологические эффекты ИЛ6, наряду с созданием новых ингибиторов ИЛ6, блокирующих функцию этого цитокина, имеет важное значение для прогресса ревматологии и многих других разделов современной медицины.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 549 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 549].
- 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
- Baker KF, Isaacs JD. 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.* 2017 Aug 1. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni1117-1271b
- Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:152-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255
- Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:720-7. doi: 10.1038/nrrheum.2014.127
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
- Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor and related proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):787-97. doi: 10.1016/j.beem.2015.07.001
- Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD012183. doi: 10.1002/14651858.CD012
- Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591
- Tarp S, Furst DE, Dossing A, et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):699-708. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.003
- Masui-Ito A, Okamoto R, Ikejiri K, et al. Tocilizumab for uncontrollable systemic inflammatory response syndrome complicating adult-onset Still disease: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7596. doi: 10.1097/MD.00000000000007596
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968-80. doi: 10.1002/art.23940
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
- Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Александрова ЕН и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):11-6 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Aleksandrova EN, et al. Rapid effect of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(4):11-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-55
- Авдеева АС, Панасюк ЕЮ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом с использованием индексов DAS 28, SDAI, CDAI и новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 г у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):20-4 [Avdeyeva AS, Panasyuk EYu, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Evaluation of the clinical efficiency of tocilizumab therapy, by using DAS 28, SDAI, CDAI indices and new 2011 EULAR/ACR remission criteria in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1268
- Насонов ЕЛ, Панасюк ЕЮ, Булдаков СГ и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):21-9 [Nasonov EL, Panasyuk EYu, Buldakov SG, et al. The efficiency and safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis (intermediate results of a Russian multicenter study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):21-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1412
- Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104-10 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, et al. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):104-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635
- Старкова АС, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Влияние терапии тоцилизумабом на усталость у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):33-7 [Starkova AS, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, et al. Impact of tocilizumab therapy on fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):33-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-706
- Авдеева АС, Смирнов АВ, Панасюк ЕЮ и др. Влияние терапии тоцилизумабом на прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):25-9 [Avdeeva AS, Smirnov AV, Panasyuk EYu, et al. Impact of tocilizumab therapy on structural joint damage progression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(5):25-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4

22. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Значение ультразвуковых индексов для оценки активности ревматоидного артрита и эффективности терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):383-6 [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Value of ultrasound indices for the assessment of rheumatoid arthritis activity and tocilizumab therapy efficiency. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):383-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1248
23. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом по данным ультразвукового исследования и рентгенографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):38-43 [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the efficiency of tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis by ultrasound and X-ray data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):38-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1199
24. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка ультразвуковых критериев ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):500-6 [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of ultrasound remission criteria in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):500-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1540
25. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ и др. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):25-32 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, et al. Impact of tocilizumab therapy on immunological parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):25-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-705
26. Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ, Авдеева АС и др. Динамика лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2011;49(3):14-9 [Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, Avdeeva AS, et al. Time course of changes in laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):14-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-567
27. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Взаимосвязь клинической эффективности терапии тоцилизумабом с уровнем матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2013;(5):24-9 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. The relationship between the clinical efficacy of tocilizumab therapy and the level of matrix metalloproteinase-3 in serum in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;(5):24-9 (In Russ.)].
28. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2014;(1):28-34 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. The value of cytokine profile in evaluating the effectiveness of monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(1):28-34 (In Russ.)].
29. Гусева ИА, Панасюк ЕЮ, Сорока НЕ и др. Ассоциативная взаимосвязь генетических маркеров с эффективностью лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):377-82 [Guseva IA, Panasyuk EYu, Soroka NE, et al. Association of genetic markers with the efficiency of tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):377-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1247
30. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ и др. Сравнительная оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом и ритуксимабом у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(4):49-56 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the clinical efficiency of tocilizumab versus rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(4):49-56 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1112
31. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Сравнение влияния терапии ритуксимабом и тоцилизумабом на активность и лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом. Клиническая фармакология и терапия. 2014;(1):25-32 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Comparison of the effect of rituximab and tocilizumab on activity and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2014;(1):25-32 (In Russ.)].
32. Сатыбалдыев АМ, Сатыбалдыева МА, Насонов ЕЛ. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2017;26(1):47-53 [Satybaldyev AM, Satybaldyeva MA, Nasonov EL. Tocilizumab in the treatment of rheumatic polymyalgia and giant cell arteritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2017;26(1):47-53 (In Russ.)].
33. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536-48 [Beketova TV, Nasonov EL. 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):536-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
34. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:2111-217. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265
35. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317-28. doi: 10.1056/NEJMoa1613849
36. Toussiroit E, Regent A, Devauchelle-Pensec V, et al. 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
37. Ананьева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):632-40 [Ananyeva LP. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):632-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640
38. Sakkas LI. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2723-8. doi: 10.2147/DDDT.S99696
39. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-40. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4

40. Khanna D, Denton CP, Lin CJ, 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*. 2017 Oct 24. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682
41. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, et al. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593-603. doi: 10.2147/DDDT.S100302
42. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(10):1303-9. doi: 10.1080/14712598.2016.1217988
43. Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Sirukumab: a promising therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(6):755-763. doi: 10.1080/14712598.2017.1315099
44. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1595-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002
45. Taylor PC, Schiff M, Wang Q, et al. Efficacy and safety of monotherapy with sirukumab, an anti-IL-6 cytokine monoclonal antibody, compared with adalimumab monotherapy in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis: results of a global, randomized, double-blind, parallel-group, phase 3 study. *Arthritis Rheum*. 2016;68:abstr 3222.
46. Peterson S, Pacou M, Belhadi D, et al. Network meta-analysis to assess the relative efficacy of sirukumab, an anti-IL-6 cytokine monoclonal antibody, in combination therapy for patients with active rheumatoid arthritis despite conventional dmards [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016; 68 Suppl 10.
47. Emery P, van Hoogstraten H, Jayawardena S, et al. Efficacy of Sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received Sarilumab or Tocilizumab [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2017;69 Suppl 10.
48. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1113-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
49. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
50. O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:173-82. doi: 10.1038/nrrheum.2013.7
51. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
52. Aringer M. Janus kinase inhibitors clear to land. *Rheumatology*. 2017. doi: 10.1093/rheumatology/kex217
53. Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, et al. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130078. doi: 10.1371/journal.pone.0130078
54. Nishina N, Kameda H, Kaneko Y, et al. Interleukin-6 as a biomarker for the clinical and radiological effectiveness of methotrexate in rheumatoid arthritis. 2012 ACR/ARHP Annual Meeting, November 9–14, 2012 Washington, DC; abst 2119.
55. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
56. Павлова АА, Масчан МА, Пономарев ВВ. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология. 2017;12(1):17 [Pavlova AA, Maschan MA, Ponomarev VB. Adoptive immunotherapy with genetically modified T-lymphocytes expressing chimeric antigenic receptors. *Onkogematologiya*. 2017;12(1):17 (In Russ.)]. doi: 10.1765-.1818-8346-2017-12-1-17-32.
57. Rossig C. CAR T cell immunotherapy in hematology and beyond. *Clin Immunol*. 2017. Available online 17 Sept 2017; doi: 10.1016/j.clim.2017.09.016
58. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, et al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug 22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211560
59. Van der Vliet M, Kuball J, Radstake TR, Meyaard L. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):593-604. doi: 10.1038/nrrheum.2016.131
60. Rose-John S. The soluble interleukin 6 receptor: advanced therapeutic options in inflammation. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):591-8. doi: 10.1002/cpt.782