

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
²Клиника эстетической медицины и цифровой стоматологии MEDALL 197110, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Левашовский просп., 24
³Группа компаний «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1
⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

¹Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2
²Clinic of Esthetic Medicine and Digital Dentistry MEDALL 197110, Russian Federation, Saint Petersburg, Levashovsky avenue, 24
³R-Pharm Group 119421, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 111, korpus 1
⁴Saint-Petersburg State University 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7–9

Контакты: Кувардин Евгений Сергеевич evgenkuv23@yandex.ru

Поступила 24.06.2022
Принята 13.09.2022

Клинический случай применения олокизумаба у пациента с диффузной формой системной склеродермии

Е.С. Кувардин¹, Д.Ю. Андреев², П.А. Ястребов², В.Ю. Мячикова¹, Д.В. Буханова³, Д.В. Карпова¹, К.Н. Маликов¹, М.Ю. Самсонов³, А.Л. Маслянский^{1,4}

Резюме статьи: Подходы к лечению диффузной формы системной склеродермии окончательно не разработаны. Уровни доказательности эффективности доступных в клинической практике лекарственных препаратов при этом заболевании низкие. В связи с чем необходим поиск новых схем лечения этой нозологической формы. В представленной статье описан клинический случай применения олокизумаба у пациента с диффузной формой системной склеродермии с поражением легких, полисерозитом, тяжелыми микроциркуляторными нарушениями.

Ключевые слова: системная склеродермия, олокизумаб, интерлейкин-6

Для цитирования: Кувардин ЕС, Андреев ДЮ, Ястребов ПА, Мячикова ВЮ, Буханова ДВ, Карпова ДВ, Маликов КН, Самсонов МЮ, Маслянский АЛ. Клинический случай применения олокизумаба у пациента с диффузной формой системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):603–608.

CLINICAL CASE OF OLOKIZUMAB TREATMENT IN A PATIENT WITH DIFFUSE SYSTEMIC SCLEROSIS

Evgeniy S. Kuvardin¹, Dmitry Yu. Andreev², Pavel A. Yastrebov², Valentina Yu. Myachikova¹, Daria V. Bukhanova³, Daria V. Karpova¹, Kirill N. Malikov¹, Mikhail Yu. Samsonov³, Alexey L. Maslyanskiy^{1,4}

Abstract: Treatment algorithms for systemic sclerosis have not been completely developed. Effectivity of medications are usually used in clinical practice has a low level of evidence. Therefore, it is necessary to find a new treatment approaches for this nosological form. In the paper described clinical case of olokizumab treatment in a patient with diffuse systemic sclerosis with interstitial lung disease, polyserositis, severe microcirculatory alterations.

Keywords: systemic sclerosis, olokizumab, interleukin - 6

For citation: Kuvardin ES, Andreev DY, Yastrebov PA, Myachikova VYu, Bukhanova DV, Karpova DV, Malikov KN, Samsonov MYu, Maslyanskiy AL. Clinical case of olokizumab treatment in a patient with diffuse systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):603–608 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-603-608

Введение

Системная склеродермия (ССД) – тяжелое гетерогенное диффузное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, для которого характерны избыточное отложение коллагена в дерме и внутренних органах, повреждение микроциркуляторного русла, образование болезнью-специфических аутоантител [1].

ССД приводит к значительному снижению качества жизни больных, более выраженному, чем у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, системной красной волчанкой [2]. Наиболее существенное влияние на снижение качества жизни пациентов с ССД оказывают специфические поражения кожи, сосудистые нарушения (синдром Рейно, дигитальные язвы) и их последствия, вовлечение желудочно-кишечного тракта [3]. Смертность при ССД превышает таковую как в популяции, так и при других ревматических заболеваниях [4]. Основной вклад в структуру танатогенеза при ССД в последние десятилетия вносят интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [5].

Существующие подходы к лечению ССД до настоящего времени остаются недостаточно разработанными и характеризуются невысоким уровнем терапевтической эффективности и ограниченной доказательной базой. Клиническая картина данного заболевания отличается полиморфизмом проявлений и патогенетических путей их развития, что осложняет выбор терапии. Согласно рекомендациям экспертов EULAR 2017 года [6], схема лечения пациента с ССД определяется основными доменами и характером органного вовлечения. Так, в терапии ИПЛ и поражения кожи, которые, как правило, объединяются в один домен на основании параллелизма развития и сходных патофизиологических механизмов, преимущественное значение традиционно отводится иммуносупрессивным препаратам, прежде всего микофеноловой кислоте (ММФ, МФК) и циклофосфамиду (ЦФ), а также, реже, – метотрексату либо азатиоприну. Необходимо особо отметить, что эффективность данных препаратов если и показана в клинических исследованиях, то умеренная и подтверждается не всеми доступными данными, тогда как проблема токсичности подобной терапии далека

от своего разрешения [7, 8]. Терапевтический спектр новых антифибротических препаратов (нинтеданиб) ограничен умеренным влиянием на скорость прогрессирования интерстициального фиброза легких [9]. Для коррекции феномена Рейно сохраняют свои позиции вазоактивные препараты, тогда как подходы к терапии поражений ЖКТ остаются в значительной степени симптоматическими.

Роль аутоиммунных механизмов в патогенезе ССД определяет обоснованность изучения потенциала генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения этой нозологической формы. Так, были выявлены определенные сигналы, указывающие на эффективность ритуксимаба в лечении диффузной формы данного заболевания [10]. Перспективной мишенью терапии ССД является также интерлейкин-6 (ИЛ-6) – провоспалительный и профиброгенный цитокин, системная и локальная, в том числе в органах-мишенях, гиперпродукция которого была неоднократно продемонстрирована у этих больных. Эффективность блокатора рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаба для лечения пациентов с ССД и интерстициальным поражением легких была показана в клинических исследованиях «faSScinate» и «focuSSced», что послужило основанием для регистрации данного показателя к применению препарата управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [11, 12].

В настоящей статье приведен первый клинический случай эффективного применения блокатора ИЛ-6 – олоклизумаба в комплексном лечении больного ССД с резистентностью к стандартным опциям лекарственной терапии.

Клинический случай

Пациент мужчина, 60 лет. С 1985 года отмечается появление трехфазного синдрома Рейно, с 1986 года – уплотнение кожи туловища, лица, кистей, стоп, появление единичных, длительно незаживающих язвенных дефектов до 5 мм в диаметре на дистальных фалангах пальцев кистей. В 1987 году

установлен диагноз диффузной формы системной склеродермии. Проводилась терапия ЦФ с достижением кумулятивной дозы 1,5 г. Пациент нерегулярно принимал глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе до 30 мг/сут (в пересчете на преднизолон), самостоятельно прекращая прием препаратов из-за отсутствия положительной динамики и развития нежелательных явлений. В последующем начата терапия пеницилламином в дозе 500 мг/сут, которую больной принимал регулярно. В течение длительного времени пациент не отмечал существенного изменения своего состояния.

В январе 2010 г. появление длительно незаживающей язвы II пальца правой кисти. Проводились курсовые инфузии препаратов простагландинов, выполнялись неоднократные операции по удалению некротизированных тканей правой кисти. В декабре 2010 г. в связи с быстрым увеличением площади сухого некроза произведена ампутация правой кисти.

С сентября 2011 г. присоединилось постепенное появление множественных участков сухого некроза дистальных фаланг пальцев левой стопы. Вновь проводилось курсовое лечение препаратами простагландинов, но в связи с увеличением площади некроза, неэффективностью консервативной терапии в декабре 2011 года выполнена ампутация левой нижней конечности до уровня верхней трети голени. В последующем длительное время состояние пациента оставалось без отрицательной динамики.

Однако с начала 2020 г. возникли рецидивирующие, длительно незаживающие язвы дистальных фаланг пальцев левой кисти. С марта 2020 г. появились одышка при подъеме по лестнице на второй этаж, эпизоды повышения температуры тела до 38,5 °С, артриты мелких суставов кистей, продолжительная утренняя скованность в суставах, язвы в области культи левой голени, дисфагия. При многосрезовой компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) выявлены субплевральные интерстициальные изменения в обоих легких, выпот в полости перикарда, плевральных полостях, внутригрудная лимфоаденопатия.



Рис. 1. Микростомия, множественные телеангиоэктазии кожи лица, грудной клетки у пациента с диффузной формой СС. Согласно публикации на фотографиях получено



А



Б

Рис. 2. Язвенно-некротические изменения в области пальцев правой нижней конечности у пациента до (А) и после (Б) лечения

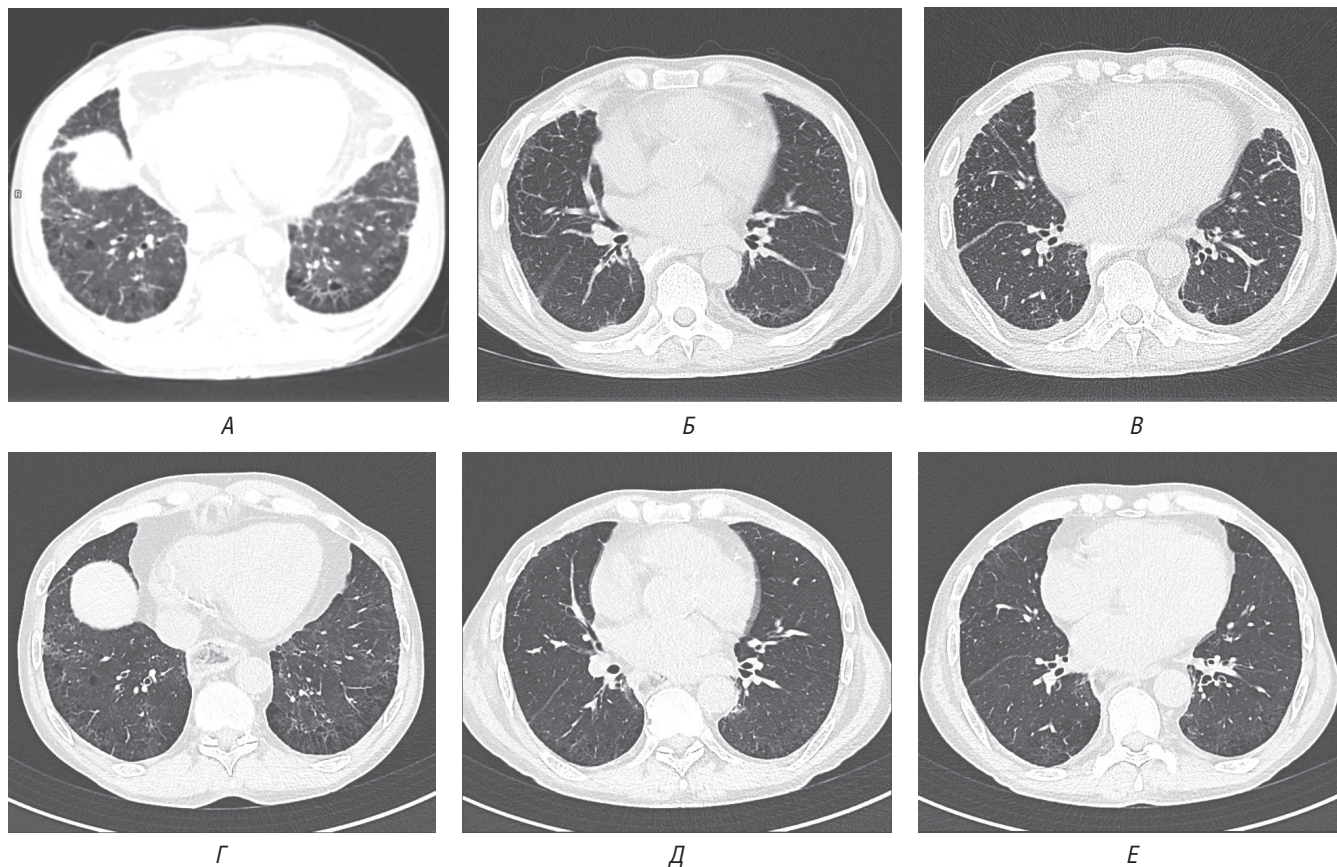


Рис. 3. Результаты компьютерной томографии пациента до (А–В) и после (Г–Е) лечения олокизумабом. Сравнение КТ данных в аксиальной плоскости проведено на одних и тех же уровнях

Проводилась нерегулярная терапия ГКС перорально (доза препарата неизвестна). На фоне лечения наблюдалось снижение температуры тела до субфебрильных значений, уменьшение продолжительности утренней скованности в суставах, на фоне локальной терапии – заживление язвенного дефекта культи левой голени.

В июле 2020 г. пациент впервые обратился к ревматологу «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках, малопродуктивный кашель, боли в грудной клетке, дисфагию, изжогу. При объективном осмотре выявлено уплотнение кожи верхних, нижних конечностей, лица, живота (модифицированный кожный счет Роднана (мКСП) 22), артриты мелких суставов кистей, множественные телеангиоэктазии (рис. 1), язвенно-некротические изменения в области пальцев правой нижней конечности (рис. 2А).

При аускультации выслушивалась крепитация в нижних отделах легких. Тест с шестиминутной ходьбой не выполнялся из-за связанных с протезом левой голени ограничений в передвижении. Результаты капилляроскопии соответствовали позднему склеродермическому паттерну.

В полученных результатах анализов крови обращали на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 73 г/л (норма 132–164 г/л), повышение СРБ до 88 мг/л (норма 0–5 мг/л). В иммунологическом анализе крови – антинуклеарный фактор 1:20480, цитоплазматический, гранулярный тип свечения (АС – 18, 19, 20). В иммуноблоте антинуклеарных антител выявлены аутоантитела Scl – 70, Ro – 52, к гистонам, нуклеосомам. Пациенту было рекомендовано

дообследование для уточнения спектра и характера поражения органов-мишеней. Назначена терапия препаратами ММФ в дозе 720 мг/сут, преднизолоном в дозе 10 мг/сут, колхицином в дозе 0,5 мг/сут, надропарином кальция по 0,6 мл подкожно 2 раза в сутки, амлодипином в дозе 5 мг/сут.

На фоне регулярно получаемой терапии пациент отмечал нормализацию температуры тела, уменьшение боли в грудной клетке, разрешение артритов, утренней скованности в суставах, заживление дигитальных язв. Выраженность одышки, дисфагии, диспептических явлений – без изменений в динамике.

С августа 2020 г. уменьшение дозы преднизолона по 1,25 мг в 4 недели. В ноябре 2020 г. доза препарата 5 мг/сут. При снижении дозы преднизолона менее 5 мг/сут пациент отмечал нарастание скованности в суставах, усиление болей в грудной клетке, появление субферилитета. В связи с чем дальнейшее уменьшение дозы препарата менее 5 мг/сут не проводилось.

В конце октября 2020 г. выполнена МСКТ ОГК, по результатам которой выявлены субплевральные интерстициальные изменения в обоих легких (преимущественно ретикулярные) с максимальной выраженностью в базальных отделах, также сохранялся выпот в полости перикарда, плевральных полостях (рис. 3 А–В). Динамики выявленных изменений по сравнению с результатом МСКТ ОГК от марта 2020 года не наблюдалось.

При трансторакальной эхокардиографии (ЭХО КГ) от декабря 2020 г. клинически значимых изменений сократительной способности миокарда, изменений клапанного

аппарата не выявлено. Расчетное систолическое давление в легочной артерии (РСДЛА) 55–60 мм рт. ст.

В декабре 2020 г. пациент был повторно проконсультирован ревматологом НМИЦ им. В.А. Алмазова: при объективном осмотре проявлений суставного синдрома не выявлено, значение мКСР без динамики по сравнению с предыдущей оценкой. В связи с сохранением одышки, интерстициальных изменений в легких, полисерозита, нарастанием активности заболевания при попытках снижения дозы преднизолона принято решение инициировать терапию ГИБП олокизумабом («Артлегиа», Р-Фарм). Проведение терапии off label было одобрено локальным этическим комитетом, получено письменное согласие пациента на введение препарата. 31.12.2020 г. выполнено первое подкожное введение олокизумаба в дозе 64 мг. Нежелательных явлений после введения препарата не отмечалось. В последующем подкожные введения олокизумаба выполнялись ежемесячно на фоне продолжающейся терапии ММФ, колхицином, преднизолоном в прежних дозировках; надропарин кальция был заменен на ривароксабан в дозе 20 мг/сут.

На фоне проводимого лечения отмечались прогрессивное уменьшение одышки и уплотнения кожи, купирование болей в грудной клетке и скованности в суставах. Нежелательных явлений за все время терапии олокизумабом не выявлено. Сохранялись симптомы дисфагии и диспепсии.

При осмотре пациента в июне 2021 г. отмечено уменьшение плотности кожных покровов (мКСР 15), заживление язвенных дефектов пальцев правой нижней конечности (изображение 2Б). Было принято решение о возобновлении постепенного снижения дозы ГКС.

В июне 2021 г. выполнена ЭХО КГ. Наблюдалось уменьшение РСДЛА до 35 мм рт. ст. Значения других эхокардиографических параметров – без динамики. По результатам МСКТ ОГК от августа 2021 г. отмечается уменьшение выраженности субплевральных интерстициальных изменений в виде значительного снижения их объема и плотности, полный регресс жидкостного содержимого в полостях плевры и перикарда, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов при сравнении с данным КТ от октября 2020 г. (рис. 3Г–Д).

В результатах анализов крови от августа 2021 г. – концентрация гемоглобина 84 г/л (норма 132–164 г/л), значение СРБ снизилось до 0,3 мг/л (норма 0–5 мг/л).

С сентября 2021 г. преднизолон отменен без признаков обострения заболевания, продолжен прием колхицина по 0,5 мг через сутки, дозы остальных препаратов без изменений.

Обсуждение

Несмотря на успехи в терапии ССД, достигнутые в последние годы, проблема поиска эффективных препаратов для лечения этого заболевания по-прежнему актуальна. Учитывая гетерогенность механизмов, участвующих в возникновении и прогрессировании ССД, новые стратегии лечения ССД должны быть нацелены одновременно на несколько патогенетических путей, включая те, которые участвуют в процессах фиброза и хронического воспаления. Данное положение может быть проиллюстрировано описанным нами случаем, где у пациента с диффузной формой ССД одновременно были представлены клинические признаки как активного воспалительного процесса

(плеврит, перикардит, суставной синдром, субфебрилитет, значительное повышение СРБ как маркера активности и тяжести заболевания [13]), так и прогрессирующего фиброза кожи и паренхимы легких.

В качестве одного из наиболее перспективных направлений, потенциально сочетающих в себе антифибротический и противовоспалительный эффекты, в настоящее время рассматриваются лекарственные препараты, блокирующие ИЛ-6. Этот цитокин является одной из ведущих молекул, вовлеченных в патогенез ССД. У пациентов с данным заболеванием отмечается нарастание концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, а также повышение экспрессии этого цитокина фибробластами кожи, альвеолярными макрофагами, мононуклеарными и эндотелиальными клетками. ИЛ-6 индуцирует Т-клеточную и поликлональную В-клеточную активацию лимфоцитов и играет важную роль в развитии фиброзных изменений, опосредуя трансформацию фибробластов в миофибробласты, что приводит к избыточной продукции коллагена и инфильтрации различных органов и тканей, включая легкие и кожу. Повышение ИЛ-6 коррелирует с активностью, тяжестью заболевания и распространенностью поражения кожи и легких при ССД, а также является предиктором прогрессирования процессов фиброза, развития легочной артериальной гипертензии, и ассоциировано со снижением выживаемости больных ССД [14, 15].

На сегодняшний день блокаторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб) являются одной из немногих групп лекарственных препаратов, эффективность которых в отношении некоторых проявлений ССД была доказана в условиях качественных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

В представленном клиническом случае впервые для лечения ССД применялся препарат олокизумаб («Артлегиа», Р-Фарм) – моноклональное антитело, связывающее gp130 субъединицу ИЛ-6. В отличие от других зарегистрированных в РФ ингибиторов ИЛ-6-опосредованного пути, взаимодействующих с рецептором ИЛ-6, олокизумаб непосредственно блокирует сам ИЛ-6. Потенциально такой механизм действия могло бы обусловить некоторые преимущества препарата, прежде всего фармакокинетические (возможность более редкого введения). Кроме того, предполагается, что блокада самого ИЛ-6 может позволить более оптимально модулировать соотношение процессов цис- и транс-сигналинга данного цитокина, нежели блокада его рецепторов [16]. Безусловно, данное положение нуждается в дальнейших экспериментальных и клинических доказательствах, но придает особый интерес изучению терапевтического потенциала блокаторов ИЛ-6, в частности, у пациентов ССД.

Анализируя результаты применения олокизумаба у описанного нами больного, необходимо подробнее остановиться на отдельных клинических проявлениях заболевания.

Главным основанием для инициации лечения олокизумабом у данного пациента явилось торпидное течение серозита, требующего непрерывной терапии системными ГКС. Согласно литературным источникам, вовлечение перикарда у пациентов с ССД по данным эхокардиографии колеблется в пределах от 15 до 43%, при этом симптоматические перикардальные выпоты встречаются у 5–16% пациентов с данным заболеванием [17]. По результатам небольших исследований, при проведении МСКТ ОГК

поражение серозной оболочки легких, в том числе выпотной плеврит, выявлялось у примерно 7–11% больных ССД [18]. Медикаментозная терапия обоих состояний, как правило, включает применение ГКС, колхицина, НПВП, при этом на сегодняшний день убедительных данных об эффективности этих препаратов в лечении серозитов у больных ССД нет. Однако были описаны примеры успешного применения блокатора рецептора ИЛ-6 тоцилизумаба у пациентов с резистентными к стандартной терапии серозитами при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [19, 20]. В данном клиническом случае выпоты в перикардиальной и плевральной полостях, сопровождавшиеся болями в грудной клетке, сохранялись у пациента на протяжении длительного периода времени, несмотря на лечение ГКС и колхицином, однако назначение олокизумаба привело к быстрому, полному и стойкому купированию симптоматики и регрессу серозитов по результатам МСКТ ОГК.

Суставной синдром у описанного нами пациента успешно контролировался приемом ГКС, однако при попытках снижения дозы ГКС возникали признаки обострения воспалительного процесса, при этом сопутствующая терапия ММФ не оказывала на эти симптомы значимого влияния, что диктовало необходимость назначения стероид-сберегающей терапии. Длительное системное применение ГКС у пациентов с ССД может привести не только к широко известным отдаленным нежелательным реакциям, таким как сердечно-сосудистые осложнения, дислипидемия, гипергликемия, остеопороз и другие, но и к повышению риска склеродермического почечного криза. Назначение олокизумаба привело к купированию суставного синдрома и позволило отменить ГКС без нарастания клинических признаков воспаления. Это наблюдение согласуется с данными литературы об успешном применении другого ингибитора ИЛ-6 пути для лечения артритов при ССД [21].

Несмотря на проводимую ранее терапию, у пациента не наблюдалось объективного улучшения со стороны кожных покровов, по данным МСКТ ОГК сохранялись очаги паренхиматозного поражения легких, а также выраженная одышка. Инициация терапии ингибитором ИЛ-6 в данном случае была патогенетически обоснована, так как, согласно накопленным на сегодня данным, высокие концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови больных ССД коррелируют с выраженностью процессов фиброза в органах и тканях, включая кожу и легкие [14, 22]. Применение ингибитора ИЛ-6 опосредованного пути тоцилизумаба у пациентов с ССД в исследовании faSScinate приводило к значимому улучшению функции легких. Наблюдавшиеся положительные изменения мКСП в сравнении с контрольной группой не были статистически значимыми ($p = 0,0579$) [11]. Второе исследование, focuSSced, подтвердило гипотезу об эффективности препарата в замедлении прогрессирования поражения легких при ССД [12]. Необходимо отметить, что, хотя в обоих исследованиях не удалось продемонстрировать убедительного снижения мКСП в процессе терапии тоцилизумабом, — возможно, в некоторой степени по причине гетерогенности выборки — численные значения данного показателя существенно снизились.

В представленном случае за время терапии олокизумабом у пациента отмечено значимое улучшение со стороны легких как по данным МСКТ ОГК, так и клинически. Параллельно мы наблюдали существенное уменьшение показателя мКСП.

Положительная динамика РСДЛА со снижением с 55–60 до 35 мм рт. ст. на фоне терапии олокизумабом может быть связана, по крайней мере отчасти, с уменьшением тяжести ИПЛ, а также с регрессом перикардита. В то же время, по данным клинического исследования TRANSFORM-UK [23], ранее были выявлены определенные сигналы эффективности блокаторов рецептора ИЛ-6 в отношении ЛАГ у пациентов с ССД. Несомненно, оценка терапевтического потенциала блокаторов ИЛ-6 у больных ЛАГ, ассоциированной с ССД, заслуживает дальнейшего изучения.

Наконец, нам не удалось отметить существенного влияния терапии олокизумабом на тяжесть клинических проявлений синдрома Рейно, а также поражения ЖКТ. Можно предполагать меньшую роль ИЛ-6 в патогенезе вовлечения данных доменов в структуре ССД.

Использованный нами режим терапии (1 раз в 4 недели подкожно в дозе 64 мг) был перенесен из схем терапии ревматоидного артрита и является наиболее низкодозовым среди зарегистрированных вариантов использования олокизумаба. Неизвестно, является ли данный дозовый режим оптимальным для пациентов ССД. Безусловно, он удобнее для больного, чем еженедельные подкожные инъекции тоцилизумаба, и потенциально способствует более высокой приверженности к терапии, а также уменьшает вероятность развития локальных реакций в месте введения препарата.

Подводя итоги анализа представленного клинического случая, можно с уверенностью сказать, что терапия ингибитором ИЛ-6 олокизумабом оказала влияние одновременно на процессы как воспаления, так и прогрессирующего фиброза, которые были резистентны к стандартной терапии ССД.

Слабыми сторонами нашего наблюдения являются, прежде всего, его дизайн (единственный пациент, открытое исследование), а также ряд методологических ограничений, обусловленных реалиями обычной клинической практики (отсутствие информации о динамике результатов теста с шестиминутной ходьбой, серийных показателей спирометрии, оценки диффузионной способности легких). Также интерпретацию результатов затрудняет применение комбинированной терапии, включавшей несколько групп лекарственных препаратов. В то же время полученные результаты могут служить обоснованием дальнейшего изучения возможной роли блокаторов ИЛ-6 в лечении пациентов ССД.

Заключение

Олокизумаб может быть эффективен в лечении пациентов с диффузной формой ССД с поражением легких, кожи, серозных оболочек, опорно-двигательного аппарата, и, возможно, синдромом легочной гипертензии. Для оценки эффективности и безопасности препарата необходимы рандомизированные контролируемые клинические исследования.

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 руко-

писи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Маслянский А.Л. консультант, главный исследователь в клинических исследованиях группы компаний «Р – Фарм»

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Park EH, Strand V, Oh YJ, Song YW, Lee EB. Health-related quality of life in systemic sclerosis compared with other rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):61. Published 2019 Feb 15. doi:10.1186/s13075-019-1842-x
- van Leeuwen NM, Ciafffi J, Liem SIE, et al. Health-related quality of life in patients with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3646–3655. doi:10.1093/rheumatology/keaa827
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Yen EY, Singh DR, Singh RR. Trends in Systemic Sclerosis Mortality Over Forty-Eight Years, 1968–2015: A US Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(10):1502–1510. doi:10.1002/acr.24411
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909
- Naidu GRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):207–216. doi:10.1007/s00296-019-04481-8
- Ананьева Л.П. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):520–531.
- Bruni T, Varone F. The adoption of nintedanib in systemic sclerosis: the SENSICIS study. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(2):200005. doi:10.1183/20734735.0005-2020
- de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):15. Published 2021 Feb 27. doi:10.1186/s42358-021-00170-y
- 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 [published correction appears in *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1356]. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. doi:10.1016/S0140-6736(16)00232-4
- Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):e75] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):e29]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963–974. doi:10.1016/S2213-2600(20)30318-0
- Невская Т.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Мач Э.С., Запрягаева М.Н., Сперанский А.И., Гусева Н.Г., Ананьева Л.П. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(4):10–17.
- Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, et al. Targeting Systemic Sclerosis from Pathogenic Mechanisms to Clinical Manifestations: Why IL-6?. *Biomedicine*. 2022;10(2):318. Published 2022 Jan 29. doi:10.3390/biomedicine10020318
- Ананьева Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):632–640. [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
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference?. *BioDrugs*. 2018;32(6):531–546. doi:10.1007/s40259-018-0320-3
- Hosoya H, Derk CT. Clinically Symptomatic Pericardial Effusions in Hospitalized Systemic Sclerosis Patients: Demographics and Management. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6812082. Published 2018 Jun 4. doi:10.1155/2018/6812082
- Ufuk F, Çakmak P, Sağtaş E, et al. Extra-parenchymal chest HRCT findings of patients with systemic sclerosis at the time of initial diagnosis. *Bezmialem Science*. 2018;7(2):101–106. doi:10.14235/bs.2018.2427
- Ocampo V, Haaland D, Legault K, et al. Successful treatment of recurrent pleural and pericardial effusions with tocilizumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016215423. Published 2016 Aug 8. doi:10.1136/bcr-2016-215423
- Yoshida S, Takeuchi T, Sawaki H, et al. Successful treatment with tocilizumab of pericarditis associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(4):677–680. doi:10.3109/14397595.2013.874733
- Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):563–571. doi:10.1016/j.berh.2019.01.011
- Kawaguchi Y. Contribution of Interleukin-6 to the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017;2(2):6–12. doi:10.5301/jsrd.5000258
- Hernández-Sánchez J, Harlow L, Church C, et al. Clinical trial protocol for TRANSFORM-UK: A therapeutic open-label study of tocilizumab in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045893217735820. doi:10.1177/2045893217735820

Кувардин Е.С. ORCID: 0000-0001-8598-0391
 Андреев Д.Ю. ORCID: 0000-0001-6697-4308
 Ястребов П.А. ORCID: 0000-0001-7174-8719
 Мячикова В.Ю. ORCID: 0000-0002-7590-742X
 Буханова Д.В. ORCID: 0000-0002-8591-7488
 Карпова Д.В. ORCID: 0000-0001-9528-9377
 Маликов К.Н. ORCID: 0000-0003-4896-1516
 Самсонов М.Ю. ORCID: 0000-0003-2685-1623
 Маслянский А.Л. ORCID: 0000-0003-2427-4148