

# Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом

Н.А. Лапкина<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>1</sup>, Н.Ю. Левшин<sup>1</sup>, А.А. Колинко<sup>1</sup>, Л.Н. Минеева<sup>1</sup>, А.С. Артюхов<sup>2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1  
<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5  
<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1  
<sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Цель исследования** — изучить динамику клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания и цитокинов у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения олокизумабом (ОКЗ). **Материал и методы.** Обследовано 10 больных с достоверным диагнозом РА: возраст пациентов составил 46,00 (30,00; 60,00) лет, длительность заболевания — 9,0 (3,0; 12,0) лет. Все пациенты были с умеренной и высокой активностью заболевания: DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) — 5,13 (4,34; 5,80); CDAI (Clinical Disease Activity Index) — 30,00 (24,00; 35,00); SDAI (Simplified Disease Activity Index) — 31,86 (24,36; 38,59). Всем пациентам назначено лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом, лефлуномидом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Наблюдение проводилось до лечения и через 3 и 6 месяцев терапии. Сывороточный уровень 15 цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона (ИНФ) γ, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, sCD40L, — исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP.

**Результаты.** Через 3 и 6 месяцев терапии ОКЗ наблюдалось статистически значимое снижение DAS28-СОЭ: 3,53 (2,83; 4,26) и 3,48 (2,8; 4,10) соответственно; CDAI: 11,00 (6,0; 16,00) и 10,0 (5,0; 15,0) соответственно; SDAI: 10,0 (5,0; 15,0) и 10,17 (7,02; 15,02) соответственно; концентрации С-реактивного белка (СРБ): исходно — 14,30 (7,00; 24,70) мг/л, через 3 месяца — 0,70 (0,40; 0,90) мг/л, через 6 месяцев — 0,65 (0,20; 3,00) мг/л. На фоне терапии ОКЗ выявлено повышение концентрации ИЛ-6 (исходно — 1,89 (1,61; 2,33) пг/мл) через 3 месяца — до 89,98 (35,09; 165,84) пг/мл ( $p < 0,01$ ); через 6 месяцев его уровень снизился до 44,88 (5,25; 80,90) пг/мл ( $p < 0,05$ ). На фоне ОКЗ через 3 месяца лечения наблюдалось повышение концентрации ИЛ-25 ( $p < 0,01$ ), а через 6 месяцев терапии — ФНО-α ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Применение ОКЗ приводит к увеличению концентрации общего ИЛ-6 в сыворотке крови у больных РА на фоне снижения показателей клинико-лабораторной активности заболевания.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, интерлейкин 6, олокизумаб

**Для цитирования:** Лапкина НА, Баранов АА, Левшин НЮ, Колинко АА, Минеева ЛН, Артюхов АС, Насонов ЕЛ. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):475–484.

## DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND CYTOKINE CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON OLOKIZUMAB THERAPY

Nataliya A. Lapkina<sup>1</sup>, Andrey A. Baranov<sup>1</sup>, Nikolay Yu. Levshin<sup>1</sup>, Alexander A. Kolinko<sup>1</sup>, Lydia A. Mineeva<sup>1</sup>, Alexander S. Artyukhov<sup>2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>3,4</sup>

The aim of the study was to investigate the dynamics of clinical and laboratory parameters of inflammatory disease activity and cytokines in patients with rheumatoid arthritis (RA) against the background of olokizumab (OKZ) treatment.

**Materials and methods.** Ten patients with a reliable diagnosis of RA were examined: patients' age was 46.00 (30.00; 60.00) years, duration of disease was 9.0 (3.0; 12.0) years. All patients had moderate to high disease activity: DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 with Erythrocyte Sedimentation Rate) — 5.13 (4.34; 5.80); CDAI (Clinical Disease Activity Index) — 30.00 (24.00; 35.00); SDAI (Simplified Disease Activity Index) — 31.86 (24.36; 38.59). All patients were treated with OKZ at a dose of 64 mg subcutaneously every 4 weeks on the background of therapy with methotrexate, leflunomide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and glucocorticoids. Observations were performed before treatment and after 3, 6 months of therapy. Serum levels of 15 cytokines: interleukin (IL) 1β, IL-4, IL-6, tumor necrosis factor α (TNF-α), interferon (INF) γ, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, sCD40L, — were examined using multiplex xMAP technology.

**Results.** After 3 and 6 months of OKZ therapy, there was a significant decrease in DAS28-ESR of 3.53 (2.83; 4.26) and 3.48 (2.8; 4.10); CDAI — 11.00 (6.0; 16.00) and 10.0 (5.0; 15.0); SDAI — 10.0 (5.0; 15.0) and 10.17 (7.02; 15.02); C-reactive protein (CRP) concentrations (initial — 14.30 (7.00; 24.70) mg/l, after 3 months — 0.70 (0.40; 0.90) mg/l and after 6 months — 0.65 (0.20; 3.00) mg/l). After 3 months of treatment we found an increase in IL-6 concentration (initial — 1.89 (1.61; 2.33) pg/ml and 89.98 (35.09; 165.84) pg/ml;  $p < 0.01$ ), after 6 months — its level decreased to 44.88 (5.25; 80.90) pg/ml without reaching, however, the initial values ( $p < 0.05$ ).

Against the background of OKZ, after 3 months of treatment there was an increase in IL-25 concentration ( $p < 0.01$ ), and after 6 months of therapy — TNF-α ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The use of OKZ leads to an increase in the concentration of total IL-6 in the blood serum of RA patients, while the clinical and laboratory activity of the disease decreases.

I.M. Sechenov First  
Moscow State Medical  
University of the Ministry  
of Health Care of Russian  
Federation (Sechenov  
University)  
119991, Russian  
Federation, Moscow,  
Trubetskaya str., 8,  
building 2

**Контакты:** Лапкина  
Наталья Александровна,  
lanaal@rambler.ru  
**Contacts:**  
Nataliya Lapkina,  
lanaal@rambler.ru

**Поступила** 25.04.2023  
**Принята** 11.07.2023

**Key words:** rheumatoid arthritis, IL-6, olokizumab

**For citation:** Lapkina NA, Baranov AA, Levshin NYu, Kolinko AA, Mineeva LA, Artyuhov AS, Nasonov EL. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis on olokizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):475–484 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-475-484

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1].

Центральное место в развитии хронического воспаления при РА занимают «провоспалительные» цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-17 и ИЛ-6. Последний играет ключевую роль в иммунопатогенезе заболевания. Он индуцирует воспалительные изменения в суставах, вызывает прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений, депрессии, усталости и коморбидной патологии [2–4]. Это послужило основанием для создания препаратов, основанных на блокаде патогенетических эффектов ИЛ-6, применяемых в терапии РА. В настоящее время разработано несколько генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (иИЛ-6Р) тоцилизумаб (ТЦЗ) и сарилумаб (САР) [4–7] и самого ИЛ-6 (сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб) [8–10].

Особый интерес вызывает российский препарат олокизумаб (ОКЗ), представляющий собой гуманизованное моноклональное антитело IgG4-каппа, блокирующее сигнальные пути на этапе финальной сборки гексамерного комплекса ИЛ-6, ИЛ-6Р, gp130 [11]. ОКЗ продемонстрировал эффективность и безопасность в терапии РА на всех этапах клинических исследований, проведенных как в Российской Федерации, так и за рубежом [12].

В России применению ОКЗ при РА посвящены описание отдельных клинических случаев, отрывные исследования и анализ его эффективности после перевода по медицинским показаниям (административного перевода) с других ГИБП (ритуксимаб, ТЦЗ, САР) в период пандемии COVID-19 [13–16]. Данные, касающиеся оценки динамики ИЛ-6 на фоне лечения ОКЗ у пациентов с РА, немногочисленны [17, 18].

**Целью** исследования было изучить динамику клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания и цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне лечения олокизумабом.

## Материал и методы

В исследование включено 10 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [19] (табл. 1). Протокол исследования больных одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 44 от 13.04.2021). Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования и лечения.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Признаки	Значения
Пол (м/ж), <i>n</i>	2/8
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	46,00 [30,0; 60,0]
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,00 [3,0; 12,0]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), <i>n</i>	1/6/3/0
ФК (I/II/III/IV), <i>n</i>	3/6/1/0
DAS28-CO3, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [4,3; 5,8]
CDAI (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [24,0; 35,0]
SDAI (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,9 [24,4; 38,6]
HAQ-DI (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,06 [0,87; 1,75]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [11,0; 37,0]
СРБ (мг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,3 [7,0; 24,7]
РФ-позитивные, <i>n</i> (%)	5 (50)
АЦЦП-позитивные, <i>n</i> (%)	8 (80)
Предшествующая терапия, <i>n</i>	
метотрексат	7
лефлуномид	2
глюкокортикоиды	8
тоцилизумаб	3

**Примечание:** ФК — функциональный класс; DAS28-CO3 — Disease Activity Score с определением скорости оседания эритроцитов; CDAI — Clinical Disease Activity Index; SDAI — Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI — Health Assessment Questionnaire — Disability Index; СРБ — С-реактивный белок; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическим цитруллинированным белкам

Большинство (80,0%) пациентов были женщины среднего возраста с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM ревматоидного фактора (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦП), II и III рентгенологической стадией, умеренной и высокой активностью заболевания.

Ввиду неэффективности проводимой терапии всем пациентам было назначено лечение ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом (МТ), лефлуномидом, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами (ГК) (до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон). Трое больных ранее получали ТЦЗ (внутривенно 1 раз в месяц в дозе 8 мг/кг), введение которого было прекращено по административным причинам за 6–12 месяцев до назначения ОКЗ.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 10 см), индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score с определением скорости оседания эритроцитов), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), СРБ (С-реактивный белок), СОЭ. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR [20].

Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке крови измеряли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Sapphire 400» (Tokyo Boeki Medisys Inc., Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Сывороточный уровень 15 цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , интерферон (ИНФ)  $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, sCD40L, — исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения статистической значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы

(Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили], среднего значения (М) и стандартного отклонения (m). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На фоне терапии ОКЗ через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходным наблюдалось статистически значимое снижение клинических индексов активности РА (табл. 2).

Так, если до лечения ЧБС составляло 9,4 (7,0; 13,0), а ЧПС — 8,7 (7,0; 13,0), то через 3 месяца эти значения статистически значимо уменьшились до 3,0 (2,0; 4,0) и 2,5 (0,0; 4,0) соответственно ( $p < 0,05$ ), а к 6-му месяцу они составляли 2,5 (0,0; 5,0) и 1,5 (1,0; 4,0) соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца лечения наблюдалось статистически значимое снижение индексов воспалительной активности РА (DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI) по сравнению с исходным визитом, которое сохранялось весь период наблюдения ( $p < 0,05$ ). Хороший эффект по индексу DAS28 через 3 месяца терапии ОКЗ зарегистрирован у 4 больных, умеренный — у 3, его отсутствие отмечено в 3 случаях. В целом к 6-му месяцу терапии хороший эффект получен у 3 больных, умеренный — у 5, отсутствие эффекта наблюдалось у 2 пациентов.

Выявлено статистически значимое улучшение функционального состояния больных по опроснику HAQ-DI через 3 и 6 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ). Достижение минимального клинически значимого улучшения ( $\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$ ) выявлено у 7 пациентов через 3 месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения; «функциональная ремиссия» ( $\text{HAQ} \leq 0,5$ ) была достигнута у 5 больных РА к 6-му месяцу терапии.

Обнаружено статистически значимое снижение СРБ через 3 и 6 месяцев лечения ОКЗ (табл. 3).

На фоне проводимой терапии отмечено повышение концентрации гемоглобина по сравнению с исходными показателями через 3 и 6 месяцев лечения, а количество лейкоцитов и тромбоцитов, напротив, умеренно снижалось ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось незначительное повышение концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) на фоне проводимого лечения. Выявлено увеличение уровня общего холестерина (ОХС)

**Таблица 2.** Динамика клинических индексов больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом, Me [25-й; 75-й перцентили]

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,4 [7,0; 13,0]	3,0 [2,0; 4,0]*	2,5 [0,0; 5,0]*
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,7 [7,0; 13,0]	2,5 [0,0; 4,0]*	1,5 [1,0; 4,0]*
CDAI (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [24,0; 35,0]	11,0 [6,0; 16,0]*	10,0 [5,0; 15,0]*
SDAI (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	31,86 [24,4; 38,6]	11,05 [6,1; 16,1]*	10,2 [7,0; 15,0]*
DAS28-СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [4,3; 5,8]	3,5 [2,8; 4,3]*	3,5 [2,8; 4,1]*
Ремиссия (DAS28 < 2,6), n	0	1	2
Низкая активность (DAS28 ≤ 3,2), n	0	3	1
Умеренная активность (DAS28 > 3,2 ≤ 5,1), n	5	6	7
Высокая активность (DAS28 > 5,1), n	5	0	0
HAQ-DI (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,06 [0,87; 1,75]	0,75 [0,37; 1,00]*	0,75 [0,12; 1,0]*

**Примечание:** ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; CDAI — Clinical Disease Activity Index; SDAI — Simplified Disease Activity Index; DAS28-СОЭ — Disease Activity Score с определением скорости оседания эритроцитов; HAQ-DI — Health Assessment Questionnaire — Disability Index; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

**Таблица 3.** Динамика лабораторных показателей больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [11,0; 37,0]	15,5 [10,0; 18,0]	16,5 [7,0; 20,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,30 [7,0; 24,7]	0,7 [0,4; 0,9]*	0,6 [0,2; 3,0]*
IgM РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [0,0; 218,0]	22,0 [0,0; 50,0]	30,5 [00,0; 80,0]
АЦЦП (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,1 [11,9; 29,4]	14,4 [9,6; 35,0]	12,1 [8,0; 39,2]
Лейкоциты ( $10^9/л$ ), $M \pm m$	8,16 $\pm$ 3,02	5,89 $\pm$ 1,43*	5,62 $\pm$ 1,76*
Гемоглобин (г/л), $M \pm m$	121,50 $\pm$ 16,45	131,90 $\pm$ 14,42*	132,80 $\pm$ 14,79*
MCV (фл), $M \pm m$	85,36 $\pm$ 11,11	87,20 $\pm$ 9,52	87,20 $\pm$ 8,29
MCH (пг), $M \pm m$	29,05 $\pm$ 4,46	31,39 $\pm$ 2,42	30,86 $\pm$ 3,51
Тромбоциты ( $10^9/л$ ), $M \pm m$	285,90 $\pm$ 69,81	222,20 $\pm$ 63,32*	217,40 $\pm$ 62,93*
АСТ (ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,5 [15,0; 26,0]	33,5 [21,0; 44,0]*	21,5 [19,0; 33,0]*
АЛТ (ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,0 [14,0; 36,0]	31,5 [27,0; 41,0]*	20,0 [12,0; 36,0]
Общий холестерин (ммоль/л), $M \pm m$	5,34 $\pm$ 0,68	5,83 $\pm$ 0,94*	5,28 $\pm$ 0,87
Триглицериды (ммоль/л), $M \pm m$	1,28 $\pm$ 0,54	1,64 $\pm$ 0,64	1,59 $\pm$ 0,83
ХС ЛПНП (ммоль/л), $M \pm m$	3,03 $\pm$ 0,68	3,19 $\pm$ 0,51	3,00 $\pm$ 0,66
ХС ЛПВП (ммоль/л), $M \pm m$	1,56 $\pm$ 0,54	1,65 $\pm$ 0,42	1,36 $\pm$ 0,35
Креатинин (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,08 [0,07; 0,09]	0,09 [0,08; 0,09]	0,08 [0,070; 0,09]

**Примечание:** СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным белкам; MCV – средний объем эритроцитов (*mean corpuscular volume*); MCH – среднее содержание гемоглобина (*mean corpuscular hemoglobin*); АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем

**Таблица 4.** Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом; Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели (пг/мл)	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ИЛ-1В	0,02 [0,00; 0,06]	0,05 [0,01; 0,09]	0,04 [0,00; 0,11]
ИЛ-4	0,00 [0,00; 0,27]	0,00 [0,00; 0,04]	0,00 [0,00; 0,96]
ИЛ-6	1,89 [1,61; 2,33]	89,98 [35,09; 165,84]**	44,88 [5,25; 80,90]*
ИЛ-10	0,76 [0,37; 0,85]	0,76 [0,43; 1,04]	0,61 [0,24; 1,40]
ИЛ-17А	0,23 [0,16; 0,37]	0,27 [0,00; 1,44]	0,18 [0,13; 0,23]
ИЛ-17F	0,00 [0,00; 0,87]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]
ИЛ-21	0,36 [0,00; 2,52]	0,29 [0,21; 0,39]	0,00 [0,00; 1,98]
ИЛ-22	0,85 [0,28; 0,99]	1,27 [0,57; 1,98]	0,64 [0,14; 1,84]
ИЛ-23	16,11 [12,02; 20,83]	17,07 [15,03; 20,6]	15,03 [13,74; 18,04]
ИЛ-25	0,00 [0,00; 0,06]	0,01 [0,08; 0,19]**	0,04 [0,00; 0,08]
ИЛ-31	10,01 [6,37; 40,26]	8,87 [5,46; 31,93]	9,56 [5,46; 31,93]
ИЛ-33	0,93 [0,49; 2,35]	1,48 [0,74; 2,47]	0,87 [0,25; 2,22]
ИНФ- $\gamma$	0,09 [0,00; 0,24]	0,24 [0,00; 0,59]	0,15 [0,00; 0,82]
ФНО- $\alpha$	0,79 [0,41; 0,98]	0,98 [0,39; 1,24]	1,23 [0,67; 2,06]*
sCD40L	19,57 [9,87; 101,86]	26,55 [13,19; 53,65]	43,17 [10,18; 68,72]

**Примечание:** ИЛ – интерлейкин; ИНФ – интерферон; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли ; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем

через 3 месяца лечения ОКЗ, однако через 6 месяцев различий в его концентрации по сравнению с исходным уровнем не отмечалось. Не отмечено статистически значимого влияния ОКЗ на значения СОЭ, IgM РФ, АЦЦП, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВН), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и креатинина.

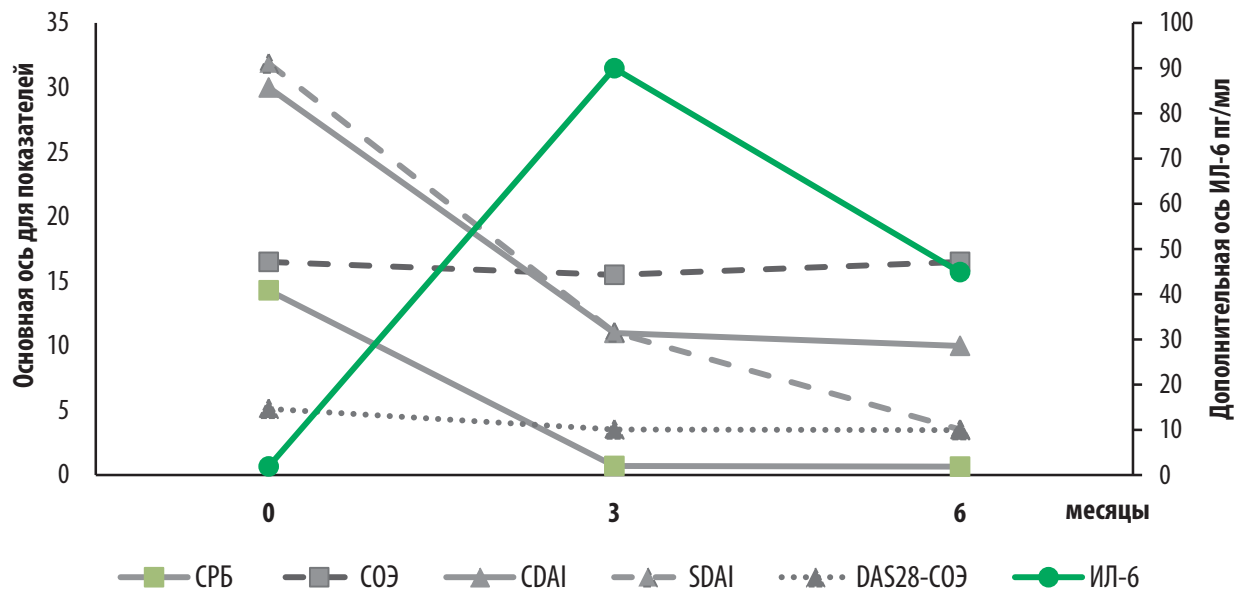
Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) являлись лабораторные отклонения, такие как нейтропения легкой степени (у 2 пациентов), повышение уровня АЛТ, АСТ менее 3 верхних границ нормы (у 2 больных), гиперхолестеринемия (у 3 пациентов). Серьезных

нежелательных явлений не было зарегистрировано ни у одного из 10 пациентов.

При исследовании динамики уровня цитокинов на фоне применения ОКЗ выявлены следующие закономерности, представленные в таблице 4.

Через 3 месяца терапии ОКЗ на фоне снижения индексов активности РА и СРБ наблюдалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 ( $p < 0,01$ ) (рис. 1). Через 6 месяцев терапии концентрация ИЛ-6 уменьшилась, не достигая, однако, исходных значений ( $p < 0,05$ ). При этом значения DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI и СРБ продолжили снижаться. На фоне ОКЗ через 3 месяца





**Рис. 1.** Динамика интерлейкина 6 (ИЛ-6; пг/мл), С-реактивного белка (СРБ; мг/л), скорости оседания эритроцитов (СОЭ; мм/ч) и индексов активности ревматоидного артрита на фоне терапии олокизумабом

лечения также отмечено повышение концентрации ИЛ-25 ( $p < 0,01$ ), а через 6 месяцев терапии – ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к увеличению уровня sCD40L на фоне проводимого лечения, не достигающая, однако, статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

До начала терапии ОКЗ концентрация ИЛ-6 статистически значимо положительно коррелировала с уровнем СРБ ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,05$ ), через 3 и 6 месяцев лечения данной взаимосвязи не отмечалось ( $r = -0,16$  и  $r = -0,22$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Уровень ФНО- $\alpha$  не коррелировал с клинико-лабораторными показателями активности РА, аутоантителами как на исходном визите, так и через 3 и 6 месяцев терапии ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

ОКЗ относится к классу ингибиторов ИЛ-6, но по механизму действия отличается от ТЦЗ и САР, которые блокируют ИЛ-6Р [21]. Это первый прямой ингибитор ИЛ-6, зарегистрированный для лечения РА. ОКЗ непосредственно связывается с 3-м сайтом молекулы ИЛ-6, препятствуя окончательной сборке сигнального комплекса [11]. Результаты настоящего исследования согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ОКЗ у пациентов с умеренной или высокой активностью РА, резистентных к стандартному лечению БПВП и ГК, приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности заболевания: уменьшению ЧБС, ЧПС, DAS28-COЭ, CDAI, SDAI, СРБ [22–24]. Не отмечено статистически значимых различий в динамике концентрации IgM РФ и АЦЦП на фоне терапии ОКЗ. Выявленное однократное увеличение средней концентрации ИЛ-25 и ФНО- $\alpha$  через 3 и 6 месяцев терапии не было связано с клинико-лабораторными показателями активности РА. По нашему мнению, отсутствие статистически значимой динамики СОЭ на фоне проводимой терапии при статистически значимом снижении индексов DAS28-COЭ, SDAI и концентрации СРБ является

подтверждением того, что выраженный клинический эффект ОКЗ достигается преимущественно за счет подавления активности ИЛ-6.

В этой связи особый интерес представляют наши данные о динамике концентрации ИЛ-6 и других цитокинов у больных РА на фоне лечения ОКЗ. Так, через 3 месяца применения ОКЗ у больных РА наблюдалось повышение ИЛ-6 с последующим снижением его концентрации, не достигающим, однако, исходных значений. Подобная закономерность для ИЛ-6 при применении ОКЗ была обнаружена и другими исследователями. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) I фазы оценивались фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность и переносимость различных доз ОКЗ, вводимого однократно внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) 67 здоровым добровольцам мужского пола, и было выявлено повышение уровня общего ИЛ-6 (сумма свободного и связанного с ОКЗ) в плазме крови пропорционально увеличению дозы ОКЗ. Концентрация ИЛ-6 постепенно увеличивалась и достигала плато на 15-й день после введения однократной дозы и сохранялась до 99-го дня (3,3 месяцев) наблюдения. Динамики растворимого рецептора ИЛ-6 (рИЛ-6Р) или gp130 не наблюдалось [25]. Касаясь возможных причин повышения ИЛ-6, полагают, что скорость клиренса цитокинов, таких как ИЛ-6, из циркуляции превышает скорость клиренса антител IgG-изотипа. Можно ожидать, что скорость клиренса комплекса ОКЗ/ИЛ-6 (который не способен к сигналу) будет ближе к скорости клиренса ОКЗ, чем к скорости выведения только эндогенного ИЛ-6.

В нашем исследовании у больных РА в сыворотке крови до назначения терапии ОКЗ, по-видимому, мы измеряли концентрацию свободного ИЛ-6, а после ее начала – уровень общего ИЛ-6 (сумма свободного ИЛ-6 и ИЛ-6 в комплексе с ОКЗ), что ранее было зарегистрировано у здоровых добровольцев мужского пола в исследовании K. Kretsos и соавт. [25]. При этом концентрация общего ИЛ-6 накапливалась с течением времени и увеличением общей дозы

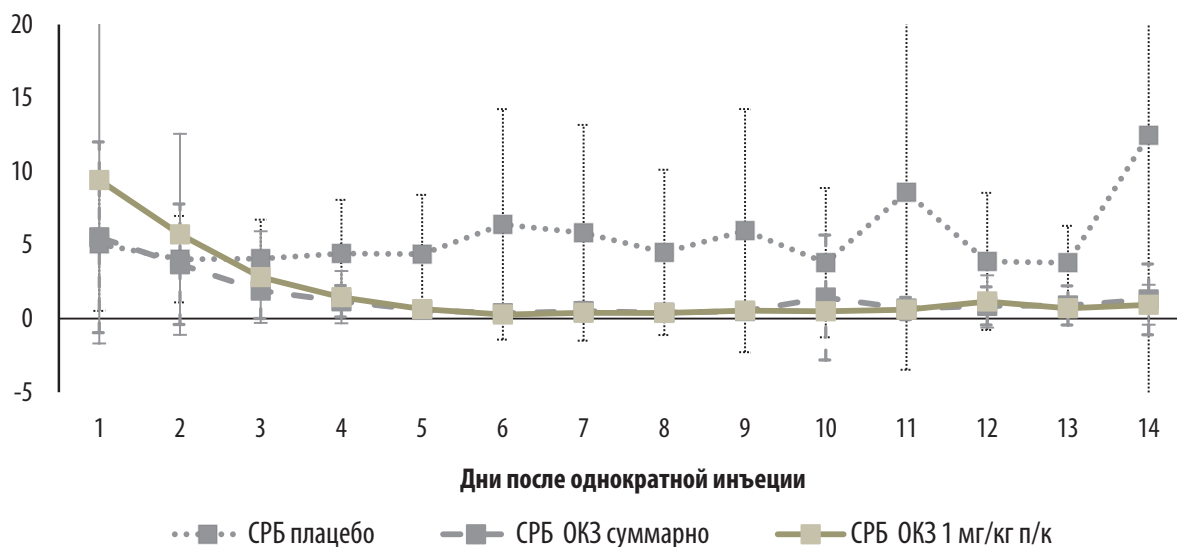


Рис. 2. Усредненное значение динамики С-реактивного белка (СРБ) по результатам дисперсионного анализа (мг/л)

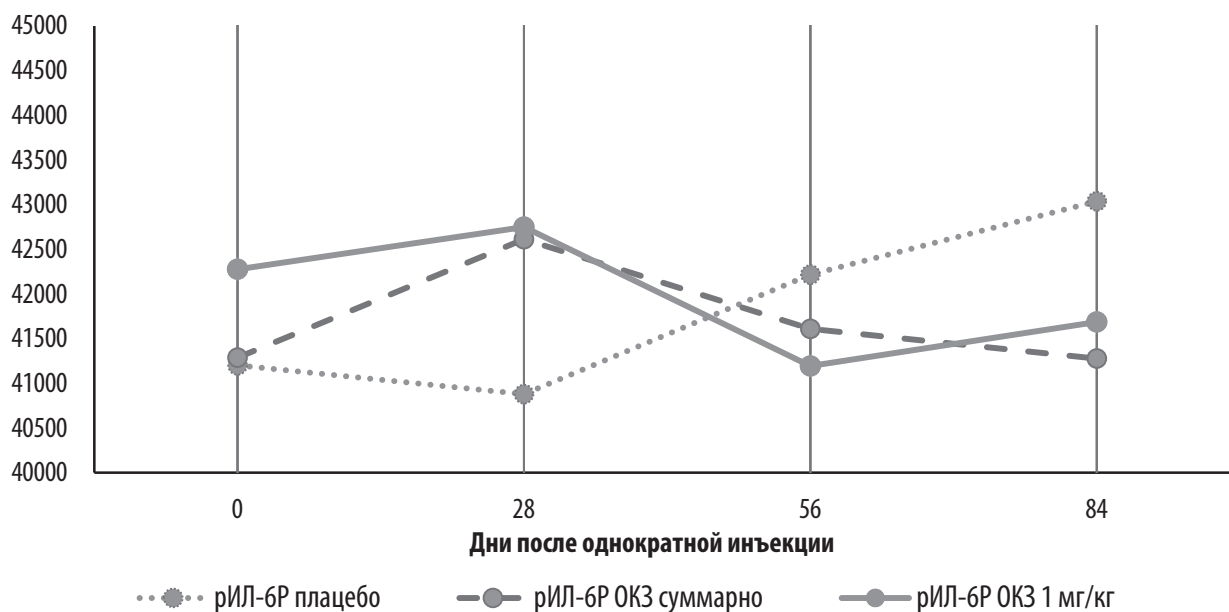


Рис. 3. Усредненное значение динамики растворимого рецептора интерлейкина 6 (рИЛ-6Р) по результатам дисперсионного анализа (пг/мл): стандартное отклонение всех серий – от 11 500 до 16 000 [95%-й доверительный интервал]

введенного ОКЗ прежде чем достигла стабильного состояния к 3-му месяцу терапии. Впоследствии происходило снижение его значений в результате механизмов клиренса данного комплекса, не связанных с рИЛ-6Р или gp130.

В других работах обнаружено снижение свободного ИЛ-6 на фоне терапии ОКЗ. Так, в двойном слепом РПКИ у больных РА с относительно низкой активностью заболевания, принимающих стабильные дозы МТ, изучались эффективность и фармакодинамические эффекты различных доз ОКЗ при однократном в/в (0,1 или 1,0 мг/кг) или п/к (1,0 или 3,0 мг/кг) введении препарата. Из 40 рандомизированных пациентов 38 завершили 12-недельное наблюдение. Выявлено дозозависимое и устойчивое снижение СРБ до конца исследования практически во всех группах больных (за исключением группы, получавшей 0,1 мг/кг ОКЗ в/в). При этом на фоне применения

ОКЗ во всех группах пациентов отмечалось статистически значимое снижение концентрации свободного ИЛ-6, сохраняющееся на протяжении всего исследования. [18]. Наблюдалось также дозозависимое от ОКЗ снижение уровня С3- и С4-компонентов.

Данные отчета многоцентрового двойного слепого РПКИ I/IIa фазы RA0010 с однократным применением препарата для оценки фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и переносимости в/в и п/к введения CDP6038 (ОКЗ) у пациентов мужского и женского пола с РА, получавших стабильную дозу МТ, свидетельствуют о том, что профиль концентраций препарата в плазме крови пациентов был сопоставим с данными исследований у здоровых добровольцев [26]. Стойкое дозозависимое снижение уровня СРБ было достигнуто при применении препарата по сравнению с плацебо (рис. 2). У больных РА

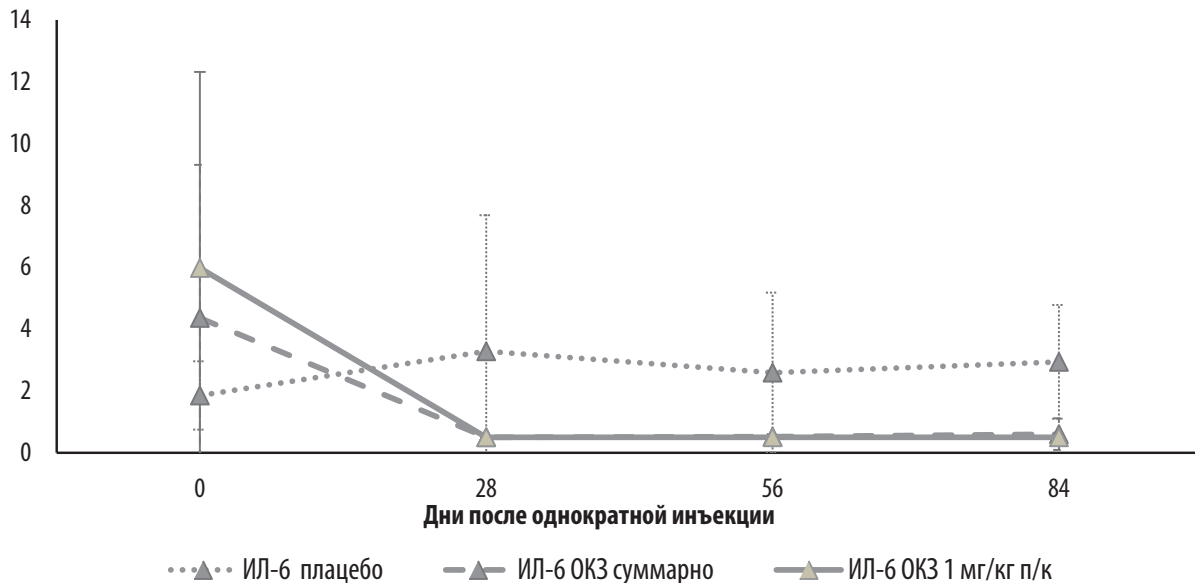


Рис. 4. Усредненное значение динамики интерлейкина 6 (ИЛ-6) по результатам дисперсионного анализа (пг/мл)

на фоне назначения любых дозировок ОКЗ, включая режим п/к введения 1,0 мг/кг, наиболее соответствующий применяемому в клинической практике (64 мг/кг, п/к, 1 раз в месяц), имело место статистически значимое снижение по сравнению с плацебо исходного уровня свободного ИЛ-6 при отсутствии статистически значимых изменений уровней рИЛ-6Р, концентрация которых в тысячи раз превышала значения ИЛ-6 (рис. 3, 4). При применении ОКЗ в комбинации с МТ также показано стойкое дозозависимое снижение уровней других маркеров острой фазы воспаления — сывороточного амилоидного белка А и фибриногена.

Известно, что при РА наблюдается увеличение концентрации ИЛ-6 и рИЛ-6Р [27]. Однако при высокой активности болезни в большей степени возрастает именно уровень ИЛ-6, нежели рИЛ-6Р. Причем концентрация ИЛ-6 остается существенно меньше, чем концентрация его растворимых рецепторов. При этом, по мнению Е.Н. Chou и соавт. [3], решение о разработке ГИБП, специфичных к ИЛ-6Р, а не к самому ИЛ-6, было основано на данных о меньшей вариабельности у больных концентрации ИЛ-6Р, чем самого ИЛ-6, что потенциально позволяет оптимизировать дозу и кратность введения препарата.

ОКЗ относится к классу ингибиторов ИЛ-6, но по механизму действия отличается от ТЦЗ и САР, которые блокируют ИЛ-6Р. На фоне улучшения клинических проявлений РА при применении ТЦЗ отмечено увеличение уровня в сыворотке крови как ИЛ-6, так и рИЛ-6Р. Так, N. Nishimoto и соавт. [28] при анализе образцов сывороток крови, отобранных в ходе РПКИ I/II фазы от 20 здоровых взрослых добровольцев и 33 больных РА, получавших ТЦЗ в/в в дозе не более 8 мг/кг один раз в 2 недели, выявили повышение уровня ИЛ-6 и рИЛ-6Р как у здоровых добровольцев, так и у больных РА. У пациентов с РА применение ТЦЗ в дозе 8 мг/кг один раз в 2 недели сопровождалось постепенным увеличением рИЛ-6Р, концентрация которых достигала плато на 42-й день терапии и более 95% рИЛ-6Р были связаны с ТЦЗ. Напротив, наибольшее повышение концентрации ИЛ-6 наблюдалось уже 14-й день и не изменялось к 42-му дню терапии.

При этом данные экспрессии мРНК ИЛ-6 после введения ТЦЗ в клетках периферической крови не позволили авторам сделать вывод, что введение ТЦЗ увеличивало продукцию ИЛ-6. Кроме того, до введения ТЦЗ значения СРБ слабо коррелировали с уровнем ИЛ-6 ( $r=0,19$ ), в то время как гораздо более сильная связь между этими показателями наблюдалась после блокады ИЛ-6Р ( $r=0,67$ ). В нашем исследовании, напротив, ИЛ-6 статистически значимо положительно коррелировал с уровнем СРБ до начала терапии ОКЗ, а через 3 и 6 месяцев лечения данной взаимосвязи уже не отмечалось.

Подобные закономерности выявлены и для другого ингибитора рИЛ-6Р левилимаба [28]. В исследовании II фазы AURORA оценивались эффективность, безопасность, фармакодинамические эффекты препарата левилимаб (ингибитор ИЛ-6Р) у больных РА с недостаточным ответом на МТ. Было установлено, что п/к введение препарата левилимаб в дозе 162 мг 1 раз в неделю сопровождается повышением концентраций ИЛ-6 и рИЛ-6Р в сыворотке крови у пациентов с активным РА при быстром снижении концентрации СРБ, достигающей нормальных значений на 14-й день от начала лечения. При этом уровень ИЛ-6 повышался и достиг плато на 7-й день терапии, оставаясь практически неизменным до 28 суток, а затем начинал снижаться, оставаясь, однако, выше первоначальных значений через 56 и 84 дня. Напротив, значения рИЛ-6Р в сыворотке крови неуклонно повышались и не достигли плато даже к окончанию всего срока наблюдения (2016 часов = 84 дня). N. Nishimoto и соавт. [28] связывают повышение уровня рИЛ-6Р в сыворотке, наблюдаемое после введения ТЦЗ, с образованием иммунных комплексов рИЛ-6Р/ТЦЗ и увеличением периода его полувыведения из сыворотки.

Полагают, что уровень ИЛ-6 в сыворотке зависит от баланса между его продукцией и выведением из кровотока. При этом введение ТЦЗ не приводит к увеличению синтеза ИЛ-6 [27]. Уровни ИЛ-6 достигают устойчивого состояния, когда скорость его синтеза соответствует скорости деградации. Полагают, что основным механизмом повышения ИЛ-6 в сыворотке крови после введения ТЦЗ

является не прямая деградация белка ИЛ-6, а ингибирование его клиренса, опосредованного связыванием с рИЛ-6Р. Кроме того, повышенный уровень свободного ИЛ-6 во время лечения ТЦЗ более точно отражает реальную продукцию ИЛ-6 и истинную активность заболевания, чем его уровень в сыворотке до лечения данным препаратом. При этом если гиперпродукция ИЛ-6 нейтрализована адекватной терапией, уровень ИЛ-6 в сыворотке снижается за счет естественной деградации белка. Возможно, подобный механизм повышения ИЛ-6 в сыворотке крови у больных РА характерен и для левалимаба. Напротив, ОКЗ снижает концентрацию свободного ИЛ-6 и не препятствует его естественной утилизации через буферную систему: рИЛ-6Р и gp130 [11, 25, 26].

Эти данные в определенной мере объясняют качественные и количественные различия механизмов повышения ИЛ-6, рИЛ-6Р у больных РА при применении ингибиторов двух разных мишеней ИЛ-6: ИЛ-6Р (ТЦЗ, САР и левалимаба) и прямого ингибитора ИЛ-6 (ОКЗ). При блокаде ИЛ-6Р нарушается естественная утилизация ИЛ-6 и происходит накопление свободного ИЛ-6, в то время как при прямой блокаде ИЛ-6 уровень свободного ИЛ-6 снижается. Очевидно, это имеет и определенное клиническое значение. Так, с повышением ИЛ-6 связывают развитие парадоксальных реакции на фоне применения ТЦЗ у больных РА, в частности появление псориазоподобного поражения кожи и псориаза [29, 30].

Основываясь на длительном по времени клиренсе комплекса ИЛ-6Р/ТЦЗ/левалимаб (42–84 дня), возможно, что при отмене по различным причинам у больных РА, находящихся в ремиссии или низкой активности заболевания, любого ингибитора ИЛ-6Р можно ожидать более выраженное обострение болезни. При невозможности продолжения терапии по немедикаментским или административным причинам данным классом препаратов для предотвращения возможного «rebound»-эффекта после применения ингибиторов ИЛ-6Р следует как можно раньше рассмотреть возможность применения прямого ингибитора ИЛ-6 (ОКЗ). Очевидно, что в этом случае перевод на препарат с другим механизмом действия из группы ингибиторов ИЛ-6, в частности ОКЗ, оправдан именно для нивелирования связанных с повышением концентрации ИЛ-6 эффектов в связи с быстрым снижением в плазме крови концентрации последнего и отсутствием повышения рИЛ-6Р. Оптимальные сроки для такого переключения могут быть основаны как на данных фармакокинетики и фармакодинамики (концентрация комплекса ОКЗ/ИЛ-6 которого выходит на плато в течение 15 дней от момента начала терапии и сохраняется до 3 месяцев), так и на результатах из реальной клинической практики. Так, по данным многоцентрового исследования, оптимальным сроком для назначения ОКЗ после отмены ингибиторов ИЛ-6Р для п/к форм ТЦЗ и САР являлись 32,4 дня, а для внутривенной формы ТЦЗ — 56,3 дня. При этом максимальный интервал, на всей продолжительности которого индексы

активности и лабораторные показатели РА не ухудшались, для всех больных составил до 40 дней включительно [16]. Таким образом, перевод в более поздние сроки приводит к активизации аутоиммунного воспаления, в том числе, вероятно, и за счет «синдрома отмены».

Данные о динамике цитокинов на фоне терапии ОКЗ больных РА, полученные в настоящей работе, позволяют обсуждать и другие клинические особенности его применения. Так, ранее, при оценке эффективности тофацитиниба у больных РА в реальной клинической практике, мы обнаружили, что уровень ИЛ-6, СРБ, СОЭ и показателей активности болезни (DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI) имел постоянный и статистически значимый тренд к снижению как через 3, так и через 6 месяцев терапии [31]. Кроме того, в отличие от ОКЗ, тофацитиниб оказывал влияние на уровни ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-25 и ИЛ-31. Таким образом, за счет обратимой ингибиции янус-киназ, участвующих в передаче цитокин-опосредованного сигнала, тофацитиниб способен оказывать влияние на продукцию не только ИЛ-6, но и других цитокинов. Данные настоящего исследования в реальной клинической практике подтверждают выраженный клинический противовоспалительный эффект ОКЗ, преимущественно через воздействие на сам ИЛ-6. Возможно, этот факт, а также данные РКПИ и реальной клинической практики о положительном влиянии ОКЗ на концентрацию гемоглобина и количество эритроцитов [16, 22] имеют большое значение при выборе терапии при рефрактерном РА у пациентов, имеющих системные проявления болезни в виде анемии. Известно, что одним из нежелательных явлений таргетных БПВП (блокаторов янус-киназ) является анемия, что обусловлено их влиянием через JAK2/STAT5 на синтез эритропоэтина и эритропоэз [32].

В целом результаты исследования свидетельствуют об эффективности ОКЗ при РА. Применение ОКЗ приводит к увеличению концентрации общего ИЛ-6 в сыворотке крови у больных РА на фоне снижения показателей клинико-лабораторной активности заболевания. Наше исследование носило поисковый характер, без проведения формальной оценки размера выборки и поправки на множественное сравнение, в связи с чем полученные результаты/тенденции должны быть подтверждены в будущих работах. Тем не менее, в нем отражены данные реальной клинической практики ведения больных РА, которые позволяют подойти к расшифровке механизмов действия ОКЗ в отношении механизмов и последствий ингибиции ИЛ-6.

#### 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition

for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020; 7(3):473–516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2

- Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335–345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z



4. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
5. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
6. Scott LJ. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7
7. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-577. [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-577 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
8. Serio I, Tovoli F. Rheumatoid arthritis: New monoclonal antibodies. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(3):219-230. doi: 10.1358/dot.2018.54.3.2788019
9. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
10. 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(9):1595-1597. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002
11. Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, et al. Discovery and characterization of olokizumab: A humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6(3):774-782. doi: 10.4161/mabs.28612
12. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
13. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Чеботарева НВ, Гуляев СВ, Буланов НМ, Шевцова ТП, и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(2):67-74. [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, Gulyaev SV, Bulanov NM, Shevtsova TP, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(2):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-67-74
14. Акимова АА, Банщикова НЕ, Сизиков АЭ, Муллағалиев АА, Летягина ЕА, Ильина НА, и др. Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):25-33. [Akimova AA, Banshchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Ilyina NA, et al. Results of a 12-week open-label, noninterventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic (review). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):25-33 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-25-33
15. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
16. Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН, Антипова ОВ, Богданова ЕА, Грабовецкая ЮЮ, и др. Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6 на ингибитор интерлейкина-6 (олокизумаб). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):307-319. [Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, Antipova OV, Bogdanova EA, Grabovetskaya YY, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Switching from interleukin 6 receptor inhibitors to interleukin 6 inhibitor (olokizumab). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):307-319 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-307-319
17. Kretsos K, Jullion A, Zamacona M, Harari O, Shaw S, Boulanger B, et al. Model-based optimal design and execution of the first-inpatient trial of the anti-IL-6, olokizumab. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(6):e119. doi: 10.1038/psp.2014.17
18. Fleischmann R, Kivitz AJ, Wagner F, Feinstein JA, Fuhr U, Rech J, et al. A pilot study investigating the tolerability and pharmacodynamic effect of single intravenous/subcutaneous doses of olokizumab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheumat*. 2012;64(10 Suppl):576-577.
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
20. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматоидный артрит. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed). Rheumatoid arthritis. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)].
21. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784
22. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
23. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
24. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
25. Kretsos K, Golor G, Jullion A, Hickling M, McCabe S, Shaw S, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers:

- A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(5):388-395. doi: 10.1002/cpdd.121
26. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of intravenous and subcutaneous CDP6038 in male and female subjects with rheumatoid arthritis on a stable dose of methotrexate: Clinical Study Report RA0010 (final). UCB Celltech;2011.
  27. Robak T, Gladalska A, Stepień H, Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 1998;7(5):347-353. doi: 10.1080/09629359890875
  28. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. 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(10):3959-3964. doi: 10.1182/blood-2008-05-155846
  29. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, и др. Эффективность и безопасность применения левелимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):141-151. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Ilivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):141-151 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-141-151
  30. Hayakawa M, Izumi K, Higashida-Konishi M, Ushikubo M, Tsukamoto M, Akiya K, et al. Tocilizumab-induced psoriasis-like eruption resolved by shortening the dose interval in a patient with rheumatoid arthritis: A case-based review. *Rheumatol Int.* 2019;9(1):161-166. doi: 10.1007/s00296-018-4175-1
  31. Chen YT, Chang CH. Tocilizumab-induced psoriasis in a patient with rheumatoid arthritis: A case report and literature review. *Dermatol Sin.* 2021;39:89-90. doi: 10.4103/ds.ds\_57\_20
  32. Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Левшин НЮ, Авдеева АС, Леонтьева ЕА, и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тофацитинибом. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):693-699. [Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Levshin NYu, Avdeyeva AS, Leontyeva EA, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in rheumatoid arthritis patients on tofacitinib therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):693-699 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-693-699
  33. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209-221. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221

**Лапкина Н.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

**Баранов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

**Левшин Н.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4846-4931>

**Колинько А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1379-8511>

**Минеева Л.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5781-3326>

**Артюхов А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>