

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>Отделение ревматологии Клиники Гелиос Фогельсаанг-Гоммерн, партнер по сотрудничеству Магдебургского университета имени Отто фон Герике 39245, Германия, Гоммерн, Софи-в.-Беттихер-Штрассе, 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>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

<sup>3</sup>Department of Rheumatology, Helios Clinic Vogelsang-Gommern, cooperation partner of the Otto-von-Guericke University Magdeburg 39245, Germany, Gommern, Sophie-v.-Boetticher-Straße, 1

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)  
**Contacts:** Yevgeniy Lvovich Nasonov, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

**Поступила** 19.09.2022  
**Принята** 23.09.2022

# Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6)

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, Е. Файст<sup>3</sup>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением. В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА и других ИВРЗ, большое внимание уделяется роли интерлейкина (ИЛ) 6. Внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ) — тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем сарилумаба (САР), блокирующих клеточные эффекты этого цитокина, относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI века. Особое внимание привлекают гуманизированные мАТ к ИЛ-6 — олокизумаб (ОКЗ), разработанные Российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с UCB Pharma. В обзоре рассматриваются новые данные, касающиеся эффективности и безопасности ОКЗ при РА и перспективы применения ОКЗ в ревматологии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, интерлейкин-6, ингибиторы интерлейкина-6, тоцилизумаб, олокизумаб

**Для цитирования:** 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.

## THE PROSPECTS OF INTERLEUKIN-6 INHIBITION IN RHEUMATOID ARTHRITIS: OLOKIZUMAB (NOVEL MONOCLONAL ANTIBODIES TO IL-6)

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Eugen Feist<sup>3</sup>

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs) manifested with progressive destruction of joints, systemic inflammation of visceral organs and a wide range of co-morbidities associated with chronic inflammation. Among the cytokines involved in the pathogenesis of RA and certain other IMRDs, the role of interleukin (IL) 6 is of special interest. The introduction of mAbs tocilizumab (TCZ) and later sarilumab (SAR), both blocking the receptor of this cytokine, into clinical practice was an important achievement in the treatment of IIRDs at the beginning of the 21st century. As a novel approach in the treatment of RA, the humanized mAb against IL-6 olokizumab (OKZ) is in development by the Russian company R-PHARM under the license agreement with UCB Pharma. The review examines new data on efficacy and safety of OKZ in RA and the prospects of its use in rheumatology.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, biological agents, interleukin-6, interleukin-6 inhibitors, tocilizumab, olokizumab.

**For citation:** Nasonov Ye. L., Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(5):505–518.

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-505-518

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2, 3]. В начале XXI века, благодаря расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза РА, для лечения этого заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов [3–5]. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки,

блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов и новые синтетические препараты (так называемые «малые молекулы»), интерферирующие с внутриклеточными сигнальными белками, регулирующими синтез медиаторов воспаления. Наряду с разработкой новых лекарственных препаратов совершенствуется стратегия фармакотерапии РА, сформулированная в рамках концепции «Лечение до достижения цели — Treat to Target» [6, 7], которая базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), а при необходимости — ГИБП, начиная с дебюта болезни («окно возможности») [8]. Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, приведшие к кардинальному улучшению прогноза у многих

пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от разрешения [9]. Это определяется гетерогенностью механизмов иммунопатогенеза РА как в дебюте, так и в процессе прогрессирования заболевания, затрудняющими персонализацию терапии пациентов.

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА (и других ИВРЗ), большое значение придают интерлейкину (ИЛ) 6 [10–15]. Внедрение в клиническую практику мАТ – тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем сарилумаба (САР), блокирующих «провоспалительные» эффекты этого цитокина, относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI века [12, 13].

Напомним, что ИЛ-6 представляет собой белок с молекулярной массой 26 kDa, состоит из 184 аминокислот с 2 N-гликозилированными участками и 4 цистеиновыми остатками. Биологические эффекты и молекулярные механизмы действия ИЛ-6, который функционирует как плейотропный аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных «нормальных» и патологических биологических процессов (развития всех форм острого и хронического воспаления, координации врожденного и приобретенного иммунитета, метаболизма, нейродегенерации, онкогенеза и др.), определяются его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию различных «иммунных» и «не иммунных» клеток организма человека [11]. Синтез ИЛ-6 осуществляется преимущественно миелоидными клетками (макрофагами, дендритными клетками) и регулируется различными факторами транскрипции (nuclear factor kappa B и др.), которые активируются провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-17 и др.), патогенами, распознающими Толл-подобные рецепторы (TLR), и контролируются микроРНК, РНК-связывающими белками (Roquin, Arid5a), РНКазами (Regnase-1), факторами регуляции циркадных ритмов. Физиологическая концентрация ИЛ-6 очень низкая (1–5 пг/мл), но на фоне воспалительных заболеваний (РА и другие) или инфекции (сепсис, COVID-19) быстро увеличивается до мкг/мл. Плейотропные характеристики ИЛ-6 определяются несколькими факторами. Во-первых, для передачи внутриклеточного сигнала ИЛ-6 сперва должен связаться с  $\alpha$  цепью гетеродимерного ИЛ-6 рецептора (Р) (CD126, молекулярная масса 80 kDa), образуя комплекс, ассоциирующийся с сигнальным ко-рецептором, представляющим собой трансмембранный белок gp130 (130 kDa glycoprotein; ИЛ-6Р $\beta$ ). Во-вторых, ИЛ-6Р $\alpha$  экспрессируется на мембранах ограниченного числа клеток (гепатоцитах, нейтрофилах, моноцитах, адипоцитах, миоцитах и некоторых популяциях лимфоцитов), в то время как gp130 присутствует на мембранах подавляющего большинства клеток организма человека. Таким образом, ИЛ-6 обладает высокой афинностью к ИЛ-6Р $\alpha$  и реагирует с gp130 только в составе комплекса ИЛ-6-ИЛ-6Р $\alpha$ . Существование ИЛ-6Р как в трансмембранной (мИЛ-6Р), так и растворимой (р) формах (рИЛ-6Р), определяет 3 основные формы сигнализации ИЛ-6: *классическая сигнализация (classical signaling)*, *транс-сигнализация (trans-signalling)* и *транс-презентация (trans-presentation)* или *кластерная сигнализация*. *Классическая сигнализация* опосредуется связыванием ИЛ-6 с мИЛ-6Р, а *транс-сигнализации* – формированием комплекса ИЛ-6-рИЛ-6Р, напрямую связывающегося с gp130 на клетках, не экспрессирующих мИЛ-6Р. Механизм транс-презентации заключается в том, что ИЛ-6 связывается ИЛ-6Р $\alpha$  на мембране специализированных дендритных клеток

и «презентируется» гомодимеру gp130, экспрессирующемуся на поверхности близко расположенных Т-клеток. Именно этот механизм определяет участие ИЛ-6 (наряду с ИЛ-23) в формировании «патогенной» субпопуляции Th17-клеток. Все пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) – STAT 1 (signal transducers and activators of transcription 1) и STAT3, а также PI3K (Phosphoinositide 3-kinases), MAPK (mitogen-activated protein kinase), AMPK (AMP-activated protein kinase), регулирующих синтез широкого спектра биологически активных медиаторов. Поскольку рИЛ-6Р образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого Zn<sup>2+</sup> металлопротеиназой ADAM-17/10 (A Disintegrin and Metalloproteinase domain), в меньшей степени альтернативного сплайсинга информационной РНК гена ИЛ-6, активирующейся в ответ на воспалительные и инфекционные стимулы, полагают, что транс-сигнализация (и транс-презентация) вовлечены в развитие «провоспалительных» эффектов ИЛ-6, в то время как классическая сигнализация в большей степени участвует в физиологической регуляции гомеостаза и воспаления. Интересно, что ADAM-17 участвует в онкогенезе (регулирует образование лигандов для рецептора эпидермального фактора роста) и аутоиммунитете (расщепление трансмембранного фактора некроза опухоли и его поступление в циркуляцию).

Наряду с участием в развитии воспаления ИЛ-6 проявляет широкий спектр системных метаболических и гомеостатических эффектов (вне зон развития воспаления), которые напрямую или опосредованно участвуют в иммунопатогенезе РА, других ИВРЗ и развитии коморбидной патологии. Данные, касающиеся спектра патогенетических эффектов ИЛ-6 и возможности их коррекции ингибиторами ИЛ-6, суммированы в таблице 1.

В настоящее время разработано несколько ГИБП, специфичных в отношении как ИЛ-6Р, так и самого ИЛ-6. Наиболее хорошо охарактеризованными из них являются тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные мАТ к ИЛ-6Р [16, 17], сарилумаб (САР) (Sarilumab, Kevzara) – человеческие мАТ к ИЛ-6Р [18, 19]. К мАТ, блокирующим активность самого ИЛ-6, относятся человеческие мАТ сирукумаб (sirukumab) [20, 21] и гуманизированные мАТ – клазакизумаб (clazakizumab) [22].

Особое внимание привлекают гуманизированные мАТ к ИЛ-6 – олокизумаб (ОКЗ), разработанные российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с UCS Pharma [23]. Период полувыведения препарата составляет 31 день, биодоступность 65%, объем введения при подкожной инъекции составляет < 1 мл (0,4 мл=64 мг).

Для понимания механизма действия ОКЗ следует напомнить, что ИЛ-6 содержит 3 консервативных конформационных эпитопа: сайт I, сайт II, сайт III. Сайт I участвует в образовании комплекса ИЛ-6 с ИЛ-6Р, сайт 2 – композитный эпитоп, взаимодействующий с цитокин-связывающим гомологичным участком gp130 с формированием тримерного комплекса ИЛ-6Р – ИЛ-6 – gp130. Последующее взаимодействие сайта III ИЛ-6 с gp130, состоящим из 2-х тримеров ИЛ-6Р – ИЛ-6 – gp130, приводит к формированию биологически активного гексамерного сигнального комплекса, активирующего JAK-STAT. ОКЗ, специфически связывающийся с сайтом 3, ограничивает способность ИЛ-6 формировать гексамерный комплекс, и тем самым блокирует активацию сигнального пути JAK-STAT [13, 23] (рис. 1).

Общая характеристика основных ингибиторов ИЛ-6 при РА представлена в таблице 2.

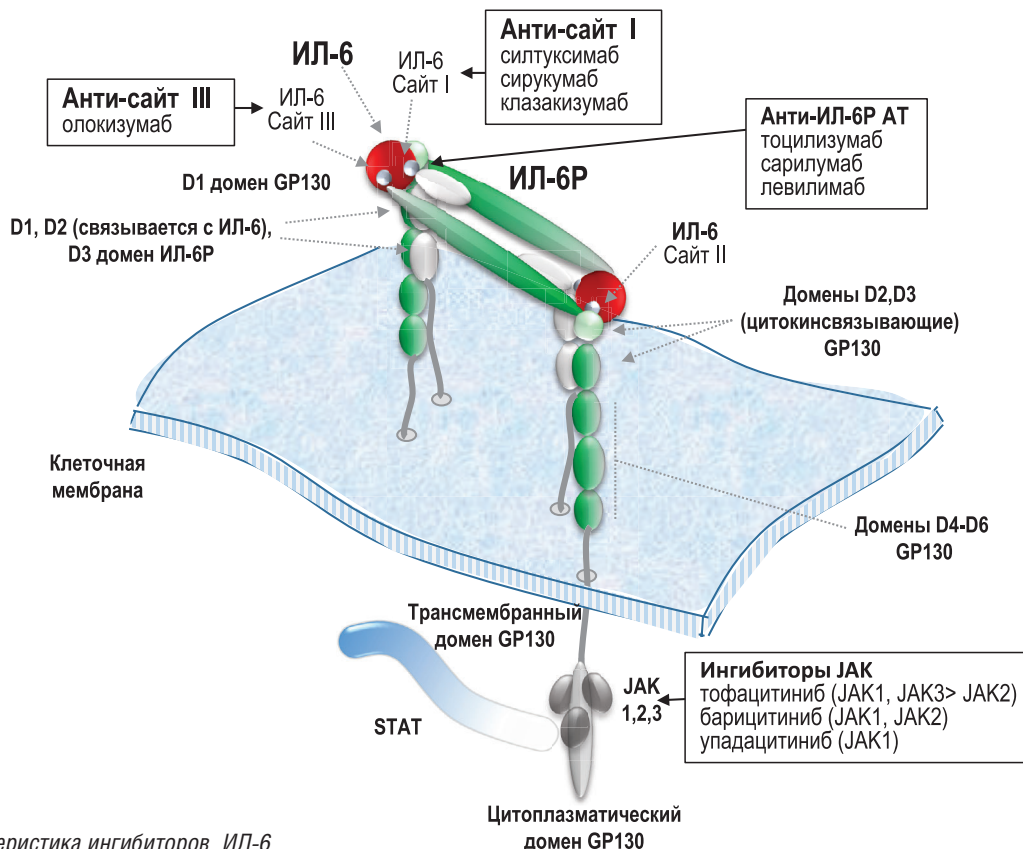


Рис. 1. Характеристика ингибиторов ИЛ-6

Таблица 1. Плейотропные эффекты ИЛ-6, потенциально участвующие в патогенезе РА и сопутствующих коморбидных заболеваний [24–26]

Эффекты	Патогенетическое значение	Влияние ингибиции ИЛ-6
<p><b>Иммунные</b></p> <p><u>Провоспалительные</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Усиление дифференцировки В-клеток и синтез антител</li> <li>Созревание плазмобластов в плазматические клетки (совместно с ИЛ-10)</li> <li>Дифференцировка фолликулярных Тх-клеток (совместно с ИЛ-21 и ИЛ-23), активирующих В-клетки в ростковых центрах</li> <li>Дифференцировка Т-клеток в направлении Th2 и Th17 (совместно с ТФРβ и ИЛ-23), подавление Th1 и Treg</li> <li>Активация эффекторных функций CD8+ цитотоксических Т-клеток</li> <li>Позитивная и негативная регуляция синтеза острофазовых белков (СРБ, SSA, фибриноген и др.) и температуры тела</li> </ul> <p><u>Антивоспалительные</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Регуляция трафика нейтрофилов в зону воспаления, подавление синтеза хемокинов и апоптоз нейтрофилов</li> <li>Ингибция синтеза провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ-1β), усиление синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1Ra)</li> <li>Поляризация макрофагов в направлении M2, обладающих супрессивными свойствами (торможение активации и пролиферация CD4+ лимфоцитов, образование активированных Т-клеток)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Развитие хронического синовита и пролиферации фибробластоподобных синовиоцитов, усиление ангиогенеза</li> <li>Защита от бактериальных, грибковых и вирусных инфекций</li> <li>Амилоидоз, лихорадка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подавление системного и локального воспаления и иммунных нарушений</li> <li>Увеличение риска инфекционных осложнений</li> <li>Снижение риска развития амилоидоза; нормализация температуры тела</li> <li>Недостаточная эффективность и развитие резистентности к терапии?</li> </ul>
<p><b>Мышечно-скелетные</b></p> <p><u>Катаболические</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Индукция дифференцировки остеоцитов (индукция синтеза RANKL)</li> <li>Разрушение мышечных волокон</li> </ul> <p><u>Анаболические</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Гипертрофия скелетной мускулатуры путем усиления пролиферации и дифференцировки сателлитных клеток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Разрушение хряща, развитие костных эрозий и потери костной ткани</li> <li>Ревматоидная кахексия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Замедление прогрессирования деструкции хряща, образования костных эрозий, стабилизация МПКТ</li> <li>Увеличение мышечной массы на фоне физических упражнений</li> </ul>

<p><b>Гематологические</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимуляция синтеза гепсидина (гормоноподобный пептид), ингибирующего абсорбцию железа</li> <li>• Активация мегакариоцитопоэза путем усиления экспрессии тромбопоэтина в гепатоцитах</li> <li>• Усиление миграции нейтрофилов в сторону ИЛ-8 экспрессирующих клеток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемии воспаления</li> <li>• Тромбоцитоз</li> <li>• Транзиторная нейтропения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коррекция анемии воспаления</li> <li>• Снижение числа тромбоцитов</li> </ul>
<p><b>Нейрональные</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисрегуляция оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник (продукция кортизола)</li> <li>• Усиление экспрессии gp130 на клетках нейронов задних рогов спинного мозга.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Депрессия, усталость, нарушение сна, аппетита</li> <li>• Гиперальгезия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Улучшение показателей, отражающих качество жизни пациентов</li> </ul>
<p><b>Сердечно-сосудистые и эндокринные</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активация эндотелиальных клеток, нарушение метаболизма липидов и углеводов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атеросклероз, резистентность к инсулину, риск развития сахарного диабета</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение концентрации липидов</li> <li>• Нормализация эндотелий-зависимой вазодилатации и жесткости артериальной стенки</li> <li>• Снижение концентрации HbA1c, стабилизация концентрации глюкозы</li> <li>• Увеличение массы тела</li> </ul>

Примечание: RANKL – receptor activator of nuclear factor-κB ligand; HbA1c – glycated hemoglobin A1c; СРБ – С-реактивный белок; SAA – Serum amyloid A.

Таблица 2. Основные характеристики ингибиторов ИЛ-6

Характеристика	Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6		
	Тоцилизумаб	Сарилумаб	Олоклизумаб
Молекула	Гуманизированные МАТ IgG1	Человеческие МАТ	Гуманизированные МАТ IgG4
Механизм действия	Связывание с растворимым и мембранным ИЛ-6Р	Связывание с растворимым и мембранным ИЛ-6Р	Связывание с сайтом III ИЛ-6
Пути введения	В/в, п/к	п/к	п/к
Период полувыведения	13 дней (8 мг/кг)	10 дней (200 мг)	31 день
Дозы	8 мг/кг (в/в) в мес; 162 мг (п/к) 1 раз в нед.	150 или 200 мг (п/к) 1 раз в 2 нед.	64 мг каждые 2 или 4 нед
Официальные показания	РА, системный и полиартикулярный ЮИА (FDA, EMA, Россия), гигантоклеточный артериит, синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии, COVID-19 (FDA, EMA)	РА (FDA, EMA) (Россия)	РА, COVID-19 (Россия)
<b>Основные РПКИ при РА</b>			
• Резистентность к МТ (комбинированная терапия с МТ)	OPTION [27], LITHE [28]	MOBILITY [39], KAKEHASI [40]	CREDO-1 [43]
• Резистентность к сБПВП (комбинированная терапия с БПВП)	TOWARD [29]; ROSE [30]; SUMMACTA [31]; BREVACTA [32]	TARGET [41]	
• Резистентность к ингибиторам ФНО-α	RADIATE [33] ADACTA [34], SATORI [35], AMBITION [36]	MONARCH [42]	CREDO-3 [44], Genovese MC et al. [46], Takeuchi T et al. [47]
• Резистентность к МТ (монотерапия)	U-ACT-EARLY [37]; FUNCTION [38]		CREDO-2 [45]
• БПВП-наивные (монотерапия)			

Примечание: FDA – United States Food and Drug Administration; EMA – European Medicines Agency.

### Эффективность и безопасность ОКЗ при РА

#### CREDO-1 [43]

Эффективность и безопасность ОКЗ изучена в 24-недельном многоцентровом РПКИ, включавшем 428 пациентов, рандомизированных 1:1:1 на группу, получавших ОКЗ 64 мг каждые 2 нед. (ОКЗ 2 нед.), ОКЗ 64 мг каждые

4 нед. (ОКЗ 4 нед.) и плацебо (ПЛ). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 (American College of Rheumatology) через 12 нед. Вторичными конечными точками были число пациентов, у которых было достигнуто снижение DAS28-СРБ (disease activity score-C-reactive protein) ≤ 3,2, CDAI (Clinical Disease Activity Index) ≤ 2,8, эффект по ACR50, динамика HAQ-DI (Health assessment questionnaire-disability index) через 24 нед.



Эффект по ACR20 был достигнут у 63,6% пациентов, получавших ОКЗ (2 нед.); у 70,4% ОКЗ (4 нед.) и только у 25,9% в группе ПЛ ( $p < 0,001$ ). Более высокая эффективность ОКЗ по сравнению с ПЛ отмечена через 12 нед. и сохранялась до 24 нед. Частота снижения DAS-28 (СРБ)  $\leq 3,2$  составила 33,6% (ОКЗ 2 нед.), 38,7% (ОКЗ 4 нед.) и 3,5% (в группе ПЛ) ( $p < 0,0001$ ). Значительное улучшение физической функции (HAQ-DI) отмечено через 12 нед. у пациентов, леченых ОКЗ, по сравнению с ПЛ: -0,54 (ОКЗ 2 нед.), -0,56 (ОКЗ 4 нед.), и -0,20 (ПЛ) ( $p < 0,0001$  во всех случаях). Минимально значимое улучшение HAQ-DI (0,22) имело место у 62,2% и 66,2% в группах ОКЗ (2 нед.) и ОКЗ (4 нед.) и у 47,6% пациентов в группе ПЛ. Эффект (ACR50) через 24 нед. отмечен 42,7% (ОКЗ 2 нед.), 48,6% (ОКЗ 4 нед.) и 7,7% (ПЛ) пациентов ( $p < 0,0001$  во всех случаях). Ремиссия (CDAI  $\leq 2,8$ ), через 24 нед. была достигнута у 8,4% (ОКЗ 2 нед.) и 7,7% (ОКЗ 4 нед.) и ни у кого из пациентов в группе ПЛ ( $p < 0,0003$  и  $p < 0,0002$  соответственно) (табл. 3). Эффективность ОКЗ (ACR20) не зависела от пола, возраста, индекса массы тела, исходной тяжести РА, длительности предшествующей терапии МТ, обнаружением антител к циклическим цитруллиновым белкам (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ). Кроме того, отмечена более выраженная положительная динамика индекса SF-36 (психический и физический компоненты), FACIT-F (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) и других показателей качества жизни.

**Таблица 3. Эффективность ОКЗ по сравнению с ПЛ у пациентов с РА, резистентных к МТ (12 нед)**

Параметры эффективности	Группы пациентов		
	ОКЗ (2 нед) n=143	ОКЗ (4 нед) n=142	Плацебо n=143
ACR20, n (%)	91 (63,6) <0,0001	100 (70,4) <0,0001	37 (25,9)
ACR50, n (%)	61 (42,7) <0,0001	69 (48,6) <0,0001	11 (7,7)
ACR70, n (%)	28 (19,6)	32 (22,5)	3 (2,1)
DAS28-СРБ $< 3,2$ , n (%)	48 (33,6%) <0,0001	55 (38,7) <0,0001	5 (3,5)
DAS28-СРБ $< 2,6$ , n (%)	31 (21,7)	40 (28,2)	5 (3,5)
CDAI $\leq 2,8$ , n (%)	12 (8,4) <0,001	11 (7,7) <0,001	0
CDAI $< 10$ , n (%)	37 (25,9)	40 (28,2)	7 (4,9)
HAQ-DI, LSM (SE)	-0,54 (0,04)	-0,56 (0,04)	-0,20 (0,04)

**Примечание:** LSM – Least squares mean (– разницa средних, рассчитанная методом наименьших квадратов).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), в подавляющем большинстве случаев нетяжелые, имели место примерно у половины пациентов, в то время как тяжелые НЛР, приведшие к прерыванию лечения, только у 4,9% (ОКЗ 2 нед.), 3,5% (ОКЗ 4 нед.) и 0,7%, пациентов в группе ПЛ. Инъекционные реакции отмечены у 2 (1,4%) пациентов в каждой группе, получавшей ОКЗ. Всего зарегистрирована 20 серьезных НЛР: у 5,6% пациентов ОКЗ 2 нед. и ОКЗ 4 нед. и у 2,8% в группе ПЛ. Наиболее частыми серьезными НЛР были инфекции – 2,8% (ОКЗ 2 нед.), 0% (ОКЗ 4 нед.) и 1,4% – ПЛ. Единственный летальный исход, зарегистрированный у пациента, получавшей ОКЗ (2 нед.), был связан с развитием стафилококкового сепсиса, приведшего

к токсическому шоку. Как и на фоне лечения другими ингибиторами ИЛ-6, лечение ОКЗ ассоциировалось с увеличением уровня липидов, но развития кардиоваскулярных осложнений не наблюдалось. Очень редко имело место развитие умеренной тромбоцитопении и нейтропении. Увеличение концентрации сывороточных аминотрансфераз ( $> 3$  от нормы) отмечено у 9,2% (ОКЗ 2 нед.), 11,4% (ОКЗ 4 нед.) и 5,0% (ПЛ) пациентов. Антислепидные антитела (АЛА) обнаружены у 4,4% пациентов, получавших ОКЗ (2 нед.) и у 6,6% пациентов ОКЗ (4 нед.). Нейтрализующие АЛА обнаружены не были.

**CREDO-3 [44]**

Оценке эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов, резистентных к лечению ингибиторами ФНО- $\alpha$ , было посвящено РПКИ CREDO-3. В исследование были включены 368 пациентов, рандомизированных (2:2:1) на 3 группы: ОКЗ 64 мг (2 нед.), ОКЗ 64 мг (4 нед.) и ПЛ. Через 16 нед. пациенты, получавшие ПЛ, были повторно рандомизированы на группы, получавшие ОКЗ 64 мг (2 нед.) и ОКЗ 64 мг (4 нед.). В исследование были включены пациенты с активным РА (число припухших суставов  $\geq 6/66$  и число болезненных суставов  $\geq 6/68$ ), соответствующие критериям ACR/EULAR (2010), получавшие МТ 15–25 мг/нед. (по крайней мере 12 нед.) и с неадекватным эффектом  $\geq 1$  ингибитора ФНО- $\alpha$  (не менее 12 нед.). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 через 12 нед. Вторичными конечными точками были число пациентов, у которых было достигнуто снижение DAS28-СРБ  $\leq 2,8$  12 нед.

Эффективность по первичной конечной точке (ACR20) через 12 нед. отмечена у 60,9% пациентов ОКЗ 2 нед., 59,6% пациентов ОКЗ 4 нед. и у 40,6% пациентов в группе ПЛ. Различия по эффективности терапии между пациентами, получавшими ОКЗ или ПЛ, имело место уже через 2 нед. и сохранялось в течение 24 нед. Различия между пациентами, получавшими ОКЗ (2 нед.), ОКЗ (4 нед.) и ПЛ, отмечены и по DAS-28-СРБ  $\leq 3,2$  (вторичная конечная точка) ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0035$  соответственно). Несмотря на тенденцию к более выраженной положительной динамике индекса HAQ-DI между пациентами, получавшими ОКЗ и ПЛ, эти различия были статистически не достоверны (табл. 4). Как и в CREDO-1, эффективность ОКЗ (ACR20) не зависела от пола, возраста, индекса массы тела, исходной тяжести РА, длительности предшествующей терапии МТ, обнаружения АЦЦП и РФ. При ре-рандомизации пациентов (через 16 нед), получавших ПЛ, на группы ОКЗ отмечена быстрая положительная динамика всех оцениваемых конечных точек, отражающих эффективность терапии. Кроме того, на фоне ОКЗ наблюдалась положительная динамика показателей качества жизни пациентов (психического и физического компонентов индекса SF-36).

**Таблица 4. Эффективность ОКЗ по сравнению с ПЛ у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО- $\alpha$  (12 нед)**

Параметры эффективности	Группы пациентов		
	ОКЗ (2 нед) n=138	ОКЗ (4 нед) n=161	Плацебо n=693
ACR20, n (%)	84 (60,9) <0,01	96 (59,6) <0,01	28 (40,6)
ACR50, n (%)	46 (33,3) <0,01	52 (32,3) <0,01	11 (15,9)

Продолжение таблицы 4.

Параметры эффективности	Группы пациентов		
	ОКЗ (2 нед) n=138	ОКЗ (4 нед) n=161	Плацебо n=693
ACR70, n (%)	27 (19,6) <0,01	21 (13,0) <0,01	4 (5,8)
DAS28-CPB<3,2, n (%)	55 (39,9) <0,001	45 (28,0) <0,01	58(11,6)
DAS28-CPB<2,6, n (%)	30 (21,7) <0,01	25 (15,5) ≤0,025	3 (4,3)
CDAI≤2,8, n (%)	9 (6,5) <0,001	5 (3,2) <0,001	0
CDAI<10, n (%)	43 (31,2) <0,001	41 (25,52)	9 (13,0)
HAQ-DI, LSM (SE)	-0,49 (0,05) ≤0,025	-0,39 (0,04)	-0,32 (0,07)
HAQ-DI, ≥0,22	75 (54,3)	89 (55,3)	33 (47,8)

На фоне лечения ОКЗ общая частота НЛР составила 64,7%, в том числе у 65,5% пациентов в группе ОКЗ (2 нед.), у 65,0% пациентов в группе ОКЗ (4 нед.) и у 50,7% пациентов, получавших ПЛ. Подавляющее большинство НЛР были нетяжелые, а наиболее частыми из них были инфекционные осложнения. Серьезные НЛР отмечены у 8,6% пациентов, получавших ОКЗ (2 нед.), у 3,8% – ОКЗ (4 нед.) и ни у кого в группе ПЛ. Увеличение концентрации аспарагиновой трансминазы (АЛТ) отмечено у 12,2% пациентов ОКЗ 2 нед., 7,5% пациентов ОКЗ 4 нед. и у 8,7% в группе ПЛ, АЛА (не нейтрализующие) были обнаружены у 6,9% пациентов. Связь между обнаружением АЛА, эффективностью терапии и развитием НЛР отсутствовала.

**CREDO-2 [45]**

Среди РПКИ, посвященных изучению эффективности мАТ к ИЛ-6Р или ИЛ-6, особый интерес представляет исследование CREDO-2 – международное РПКИ фазы III (24 нед.), целью которого было изучение сравнительной эффективности ОКЗ и мАТ к ФНО-α – адалимумаба (АДА) у пациентов, резистентных к терапии МТ. В это РПКИ вошли 1648 пациентов с активным РА (число припухших суставов ≥ 6/66 и число болезненных суставов ≥6/68), соответствующие критериям ACR/EULAR (2010), с неадекватным эффектом (или непереносимостью) МТ (≥12 нед) в дозе 15–25 мг/нед. Пациенты были рандомизированы (2:2:2:1) на 4 группы: ОКЗ (2 нед.), ОКЗ (4 нед.), АДА 40 мг (2 нед.) и ПЛ (n=243). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 через 12 нед. Вторичными конечными точками были параметр «non-inferiority» (не меньшая эффективность) ОКЗ по сравнению с АДА, эффект (DAS28-CPB≤3,2), динамика HAQ-DI, ACR50 и CDAI≤2,8 (ремиссия).

Через 12 нед. эффект (ACR20) имел место у 70,3% пациентов, получавших ОКЗ (2 нед.) у 71,4% – ОКЗ (4 нед.), у 66,9% – АДА и у 44,4% – ПЛ (p<0,0001). Различия в эффективности ОКЗ и АДА по сравнению с ПЛ были заметны уже через 2 нед. Число пациентов, достигнувших DAS28-CPB<3,2 составило в группе ОКЗ (2 нед.) 45,3%, ОКЗ (4 нед.) – 45,7%, АДА – 38,3%, а в группе ПЛ – только 12,8% (p<0,0001, во всех случаях). Эффект (ACR50) и частота развития ремиссии (CDAI≤2,8), чаще имели место на фоне лечения ОКЗ и АДА, чем ПЛ (табл. 5).

Таблица 5. Эффективность ОКЗ по сравнению с АДА и ПЛ у пациентов с РА, резистентных к МТ

Параметры эффективности	Группы пациентов			
	ОКЗ (2 нед) n=464	ОКЗ (4 нед) n=479	АДА n=462	Плацебо n=243
ACR20, n (%); 12 нед	326 (70,3)	342 (71,4)	309 (66,9)	108 (44,4)
ACR50, n (%); 24 нед	234 (50,4)	240 (50,1)	214 (46,3)	55 (22,6)
DAS28-CPB<3,2, n (%); 12 нед	210 (45,3)	219 (45,7)	177 (38,3)	31 (12,8)
CDAI≤2,8, n (%); 24 нед	52 (11,2)	58 (12,1)	60 (13,0)	10 (4,1)
HAQ-DI, LSM (SE); 12 нед	-0,64 (0,03)	-0,61 (0,03)	-0,61 (0,03)	-0,42 (0,04)

В целом НЛР отмечены у 68% пациентов. Наиболее частыми из них были инфекции (назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей и мочевого тракта). В подавляющем большинстве случаев НЛР были мягкими/умеренными и приводили к прерыванию лечения только у 4,5% (ОКЗ 2 нед.), 6,3 (ОКЗ 4 нед.), 5,6% (АДА) и 3,7% (ПЛ). Частота серьезных НЛР составила 4,8, 4,2, 5,6 и 4,9% соответственно. Среди серьезных НЛР наиболее частыми были инфекции: 1,3% (ОКЗ 2 нед.), 1,5% (ОКЗ 4 нед.), 3,5% (АДА) и 1,6% (ПЛ). НЛР, приведшие к летальным исходам, имели место у 3 (0,6%) пациентов (ОКЗ 2 нед.), 2 (0,4%) пациентов (ОКЗ 4 нед.), 1 (0,2%) пациента (АДА) и 1 (0,4%) пациент (ПЛ). АЛА обнаружены у 3,8% пациентов в группе ОКЗ (2 нед.) и 5,1% – ОКЗ (4 нед.). У 2 пациентов были выявлены нейтрализующие АЛА (ОКЗ 4 нед.), и только у 1 из них не отмечено эффекта терапии (ACR20).

**Обсуждение**

Таким образом, результаты широкомасштабных международных РПКИ (фаза III) ОКЗ при РА полностью соответствуют общепринятым стандартам оценки эффективности и безопасности ГИБП при РА [48]. В настоящее время не ясно, отличаются ли биологические и клинические эффекты мАТ, блокирующих ИЛ-6Р или сам ИЛ-6. В целом, эффективность и безопасность всех ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с РА, резистентных к МТ, ингибиторам ФНОα, достоверно не отличается (табл. 6), хотя лечение сирукумабом ассоциировалось с более высокой частотой НЛР, чем ТЦЗ и САР.

Согласно консенсусу, подготовленному группой авторитетных ревматологов [52, 53], препараты, ингибирующие ИЛ-6Р или ИЛ-6, занимают центральное место в лечении РА (уровень доказательности IA), хотя в международных рекомендациях (EULAR и ACR) [54, 55] включены только мАТ к ИЛ-6Р (ТЦЗ и САР). Тем не менее мы считаем, что данные, полученные в РПКИ ОКЗ, можно экстраполировать на всю группу ингибиторов ИЛ-6. **Это подкрепляет целесообразность включения ОКЗ в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России и федеральные рекомендации Минздрава России по фармакотерапии РА.**

Рассмотрим некоторые основные положения, касающиеся места ингибиторов ИЛ-6 в лечении РА.

Таблица 6. Сравнительная эффективность терапии ингибиторами ИЛ-6 при РА

Препарат (РПКИ)	Длительность (нед)	Группы пациентов	Эффективность			
			ACR20	ACR50	ACR70	DAS28<2.6
<b>Резистентность к МТ</b>						
Тоцилизумаб (OPTION, фаза III) [27]	24	ТЦЗ 8 мг/кг+МТ (n=205)	59%*	44%*	22%*	27%*
		ТЦЗ 4 мг/кг+МТ (n=213)	48%	31%	12%	13%
		ПЛ+МТ (n=204)	26%	11%	2%	0,8%
Сарилумаб (MOBILITY, фаза III) [39]	52	САР 200 мг+МТ (n=399)	66,4%*	46%	12,8%*	34,1%*
		САР 150 мг+МТ (n=400)	58%	37%	14,8%	27,8%
		ПЛ+МТ (n=398)	33,4%	17%	3%	10,1%
Левилимаб (AURORA, фаза II) [49]	12	ЛВМ 162 мг+МТ 1 нед. (n=35)	77,1%*	51,4%*	28,6%*	11,4%*
		ЛВМ 162 мг+МТ 2 нед. (n=35)	57,1%	31,4%	20%	5,7%
		ПЛ+МТ (n=35)	17,1%	5,7%	2,9%	2,9%
Олокизумаб (CREDO-1) [43]	24	ОКЗ 64 мг 2 нед.+МТ (n=143)	63,6%	42,7%	19,6%	21,7%
		ОКЗ 64 мг 4 нед.+МТ (n=142)	70,4%	48,6%	22,5%	28,2%
		ПЛ+МТ (n=143)	25,9%	7,7%	2,1%	3,5%
Сирукумаб (SIRROUND-D, фаза III) [50]	16	СРМ 100 мг 2 нед.+МТ (n=551)	53,5%*	33,2%*	16,3%*	25,5%
		СРМ 50 мг 4 нед.+МТ (n=553)	54,8%	30,2%	14,9%	26,0%
		ПЛ+МТ (n=550)	26,4%	12,4%	3,4%	5,6%
<b>Резистентность к ингибиторам ФНО-α</b>						
Тоцилизумаб (RADIATE, фаза III) [33]	24	ТЦЗ 8 мг/кг+ МТ (n=170)	50%	28,8%	12,4%	30,1%
		ТЦЗ 4 мг/кг+ МТ (n=161)	30,4%	16,8%	5%	7,6%
		ПЛ+МТ (n=158)	10,1%	3,8%	1,3%	1,6%
Сарилумаб (TARGET, фаза III) [41]	24	САР 200 мг+МТ (n=184)	60,9%	40,8%	16,3%	28,8%
		САР 150 мг+МТ (n=181)	55,8%	37%	19,9%	24,9%
		ПЛ+МТ (n=181)	33,7%	18,2%	7,2%	7,2%
Олокизумаб (CREDO-3, фаза III) [44]	12	ОКЗ 64 мг 2 нед.+МТ (n=138)	60,9%	33,3%	19,6%	21,7%
		ОКЗ 64 мг 4 нед.+МТ (n=161)	59,6%	32,3%	13,0%	15,5%
		ПЛ+МТ (n=169)	40,6%	15,9%	5,8%	4,3%
Сирукумаб (SIRROUND-T, фаза III) [51]	16	СРМ 100 мг 2 нед.+МТ (n=292)	43%	22%	10%	22%
		СРМ 50 мг 4 нед.+МТ (n=292)	43%	21%	9%	19%
		ПЛ+МТ (n=294)	26%	9%	4%	8%

Примечание: \* 24 нед; САР – сарилумб; СРМ – сирукумаб; ЛВМ – левилимаб.

У пациентов, резистентных к МТ, все ГИБП, применяющиеся для лечения РА, включая ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы ФНОα, блокаторы ко-стимуляции Т клеток (абатацепт) и анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб), обладают одинаковой эффективностью [56–58]. Это соответствует полученным нами данным по сравнению эффективности ОКЗ и АДА [44]. В то же время ингибиторы ИЛ-6Р (ТЦЗ и САР) более эффективны, чем ингибиторы ФНОα, при монотерапии, у пациентов, имеющих противопоказания для применения МТ [34, 42], и, вероятно, превосходят монотерапию МТ [37, 38]. Кроме того, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα, применение ингибиторов ИЛ-6Р рассматривается как более эффективная стратегия, чем «переключение» с одного ингибитора ФНОα на другой препарат этого класса [59], хотя это положение пока не нашло своего отражения в международных рекомендациях, касающихся фармакотерапии РА [54, 55]. Необходимо иметь в виду, что комбинированная терапия ингибиторами ИЛ-6 (ТЦЗ) и МТ более эффективна, чем монотерапия ингибиторами ИЛ-6Р [60–63]. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что назначение ингибиторов JAK иногда позволяет преодолеть резистентность как к ингибиторам ФНОα, так

и ингибиторам ИЛ-6Р (ТЦЗ) [64], несмотря на то что ингибиторы JAK блокируют сигнализацию ИЛ-6, но не влияют на эффекты ФНОα [65]. Это, вероятно, связано с тем, что механизм действия ингибиторов JAK определяется ингибцией сигнализации не только ИЛ-6, но и других цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе РА.

Как и при применении других противоревматических препаратов, на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 эффективность терапии (динамику активности заболевания) следует оценивать каждые 3 мес. до достижения низкой активности (CDAI≤10, SDAI≤11, DAS28<3,2) и 6 мес. при достижении ремиссии (критерии ACR-EULAR) [54]. В то же время при оценке эффективности ингибиторов ИЛ-6 необходимо принимать во внимание их способность снижать уровень СРБ в большей степени, чем влиять на клинические проявления РА (число болезненных и припухших суставов – ЧБС/ЧПС). Это затрудняет использование индексов активности, включающих СРБ (DAS-28, SDAI) [66, 67], для оценки эффективности терапии ингибиторами ИЛ-6. Полагают, что динамика индекса CDAI (включает только ЧБС/ЧПС и общую оценку состояния пациента, не учитывая концентрацию СРБ) более информативна для характеристики эффективности ингибиторов ИЛ-6.



Следует подчеркнуть, что по нашим данным (CREDO-2) по индексу CDAI эффективность ОКЗ не уступает АДА [44]. Материалы международных 19 регистров (JAK pot), в которые были включены 31 846 пациентов, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$  (17 522 курса), абатацепт (2775 курсов), ингибиторы ИЛ-6 (3863 курса) и ингибиторы JAK (7686 курсов), свидетельствуют о том, что риск (HR – Hazard ratio) прерывания лечения из-за неэффективности реже имел место на фоне лечения ингибиторами JAK (HR = 0,75) и ингибиторами ИЛ-6 (HR=0,76), чем ингибиторами ФНО $\alpha$ , но более часто из-за НЛР (HR 1,16). Эффективность по скорректированному значению индекса CDAI на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$ , ингибиторами ИЛ-6 и ингибиторами JAK в сравниваемых группах не различалась, но была немного ниже в группе абатацепта [68].

Имеются данные о возможности прогнозирования эффективности ингибиторов ИЛ-6 при РА, что может иметь значение для выбора терапии. Низкий базальный уровень ИЛ-6 ассоциируется с эффективностью лечения ТЦЗ или сохранением эффекта после снижения дозы или отмены препарата [69, 70]. По данным других исследований, высокий базальный уровень СРБ является более адекватным предиктором эффективности ингибиторов ИЛ-6, чем ритуксимаб и МТ [71] и АДА и МТ [72]. Данные, касающиеся связи между индексом массы тела и эффективностью ингибиторов ИЛ-6, противоречивы [73, 74]. Материалы мета-анализа свидетельствуют об отсутствии валидированных клинических и лабораторных биомаркеров, которые позволяют прогнозировать эффективность ингибиторов ИЛ-6 при РА [75].

К потенциальным преимуществам ингибиторов ИЛ-6 по сравнению с другими ГИБП следует отнести стероид-сберегающий эффект (снижения дозы или отмены глюкокортикоидов (ГК)), которая возможна у двух третей пациентов [76].

Абсолютные противопоказания для назначения ингибиторов ИЛ-6 минимальны (гиперчувствительность, тяжелые инфекции и дивертикулит). До назначения терапии необходимо провести стандартное обследование, рекомендованное и при применении других ГИБП. Лечение ингибиторами ИЛ-6 не влияет на эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции, гриппа, столбняка и, вероятно, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2) [77–79].

Лечение ингибиторами ИЛ-6 может сопровождаться развитием тяжелых НЛР, включая инфекции (сепсис), но частота инфекционных осложнений (герпес, оппортунистические инфекции и туберкулез, гепатит В и С) не превышает таковую на фоне лечения другими ГИБП [80–83]. Поскольку назначение ингибиторов ИЛ-6 может «маскировать» развитие инфекции, на фоне лечения этими препаратами необходим тщательный мониторинг клинических и лабораторных признаков инфекции.

За исключением немеланомного рака кожи, лечение ингибиторами ИЛ-6 (ТЦЗ) не влияет или ассоциируется со снижением частоты злокачественных новообразований по сравнению с применением БПВП [84, 85].

Весьма характерное, но очень редкое осложнение лечения ингибиторами ИЛ-6 – развитие перфораций желудочно-кишечного тракта [86, 87], к факторам риска которых относятся дивертикулит в анамнезе, пожилой возраст и прием ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Умеренное увеличение концентрации печеночных ферментов имеет место у половины пациентов, получающих ингибиторы ИЛ-6, чаще при комбинированной терапии с МТ. Абсолютный риск тяжелого поражения печени очень низкий (0,04/100 пациентов-годы) [88].

Ингибиция ИЛ-6 приводит к развитию дислипидемии, а именно увеличению концентрации общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и триглицеридов (ТГ) [89, 90]. Однако это не приводит к увеличению риска кардиоваскулярных осложнений (а также тромбоза глубоких вен голени и легочной эмболии), по крайней мере по сравнению с лечением ингибитором ФНО $\alpha$  – этанерцептом [91]. Кардиоваскулярная безопасность лечения ингибиторами ИЛ-6 была подтверждена в исследованиях ряда авторов [92–94]. Более того, имеются данные, свидетельствующие о важной роли ИЛ-6 в патогенезе кардиоваскулярной патологии [95–97] и потенциальных положительных сосудистых эффектах ТЦЗ у пациентов с инфарктом миокарда (ASSAIL-MI) [98] и новых МАТ к ИЛ-6 зилтивекимаба (ziltevekimab) в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов (RESCUE) [99].

У пациентов с РА ингибиторы ИЛ-6 обладают способностью контролировать развитие анемии воспаления [100], но ассоциируются с развитием транзиторной нейтропении и тромбоцитопении. Нейтропения не приводит к увеличению риска инфекционных осложнений и обычно не требует специального лечения [101].

Ингибиторы ИЛ-6 не вызывают увеличения риска развития сахарного диабета [102] и даже могут приводить к снижению концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) в большей степени, чем при лечении ингибиторами ФНО $\alpha$  [103, 104].

У пациентов с РА, страдающих почечной недостаточностью, на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 увеличения риска НЛР или ухудшения функции почек не наблюдается [105]. Отмечена определенная эффективность ингибиторов ИЛ-6 в отношении развития и прогрессирования амилоидоза почек [106], в том числе при РА [107].

Предполагается, что ингибиторы ИЛ-6 относительно безопасны у пациентов с РА и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) [108] и демиелинизирующими заболеваниями [109]. Более того, имеются данные об эффективности ТЦЗ у пациентов с системной склеродермией с ИЗЛ [110, 111] и оптическим нейромиелитом [112].

Наконец, лечение ингибиторами ИЛ-6 ассоциируется со стабилизацией (или снижением) риска остеопоротических переломов костей скелета [113] и оказывает положительное влияние на костный метаболизм [114, 115].

Введение ингибиторов ИЛ-6 очень редко сопровождается развитием инфузионных реакций (около 7%) и тяжелых реакций гиперчувствительности, которые не связаны с синтезом АЛА [116, 117].

### Ингибиция ИЛ-6 при COVID-19

Поскольку ИЛ-6 придает фундаментальное значение в развитии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [118, 119], ингибиторы ИЛ-6 в настоящее время рекомендованы для лечения этого осложнения инфекции вирусом SARS-CoV-2 [120]. Имеются данные об эффективности ОКЗ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [121, 122], не уступающей ТЦЗ [122].



## Перспективы и программа исследований

Несмотря на длительное (более 10 лет) применение ингибиторов ИЛ-6 в ревматологии [12, 123], многие теоретические и клинические проблемы, касающиеся места этих препаратов в лечении РА, требуют дальнейших исследований. Это в первую очередь касается ОКЗ, который только что закончил клинические испытания и опыт его применения в клинической практике ограничен.

1. Изучить различия в эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-6, блокирующих ИЛ-6Р или сам ИЛ-6, и возможность экстраполяции данных, полученных в отношении МАТ к ИЛ-6Р на МАТ к ИЛ-6, в первую очередь ОКЗ.

2. Разработать показания для выбора ОКЗ в качестве «первого» ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ у пациентов с РА.

3. Оценить эффективность и безопасность «переключения» с МАТ к ИЛ-6Р на МАТ к ИЛ-6 (ОКЗ) по медицинским показаниям (недостаточная эффективность терапии) и по административным причинам.

4. Изучить эффективность ОКЗ у пациентов с резистентностью к ингибиторам JAK и наоборот.

5. Сравнить эффективность и безопасность ОКЗ и ингибиторов JAK в виде монотерапии и комбинированной терапии с МТ и другими БПВП.

6. Изучить эффективность и безопасность ОКЗ у пациентов с резистентностью к другим ГИБП:

- анти-В клеточной терапии (РТМ) и блокаторам стимуляции Т клеток (абатацепт),
- влияние деплеции В-клеток после терапии ритуксимабом.

7. Изучить возможность снижения дозы или отмены ОКЗ у пациентов, достигших ремиссии РА и предикторы сохранения ремиссии.

8. Охарактеризовать влияние ОКЗ на риск развития и течение коморбидных заболеваний (кардиваскулярной патологии, сахарного диабета, ИЗЛ, остеопоротических переломов костей скелета, остеоартрита), характерных для РА [124–126], мультиморбидную патологию, а также боль, депрессию, усталость, синдром вторичной фибромиалгии [127–130] в аспекте персонализации терапии РА.

9. Исследовать клинические и лабораторные биомаркеры, позволяющие прогнозировать эффективность и резистентность к терапии ОКЗ.

10. Изучить влияние ОКЗ на прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования, магнитно-резонансной томографии суставов.

11. Изучить возможности расширения показаний для терапии ОКЗ, учитывая позитивный опыт применения ингибиторов ИЛ-6 (ТЦЗ) для лечения гигантоклеточного артериита [131–133], артериита Такаюсу [134], ювенильного идиопатического артрита [135], болезни Стилла взрослых [136], ранней системной склеродермии [112, 113], аутоиммунных заболеваний (семейная средиземноморская лихорадка, болезнь Бехчета, периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО) [137], гипервоспалительных синдромов [120, 138, 139], включая синдром активации макрофагов, гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз, CAR-T (Chimeric antigen receptor) клеточную терапию, COVID-19, синдром PICS (persistent inflammation, immunosuppression, syndrome catabolism).

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационную работу в области научной и педагогической деятельности (образовательные программы, научные статьи, участие в экспертных советах, исследованиях и др.).

## Благодарность российским исследователям программы CREDO:

Поляковой С.А. (ООО Медицинский центр «Максимум здоровья», Кемерово); Кастанаян А.А. (Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону); Кречиковой Д.Г. (Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая больница на станции Смоленск открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Смоленск); Станислав М.Л. (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Российской академии медицинских наук, Москва); Якушину С.С. (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань); Плаксиной Т.В. (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород); Смолярчук Е.А. (Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Отдел внедрения новых лекарственных средств НИИ Фармации, Москва); Изможеровой Н.В. (Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург); Виноградовой И.Б. (Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск); Гордееву И.Г. (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента хранения города Москвы, Москва); Мацневской Г.К. (Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Четвёртое ревматологическое отделение, Санкт-Петербург); Зоновой Е.В. (Государственное автономное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск); Раскиной Т.А. (Государственное автономное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово) и др.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328–2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
- Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3:42. doi: 10.1186/s41927-019-0090-7
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- Winthrop KL, Weinblatt ME, Bathon J, Burmester GR, Mease PJ, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):88–93. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216151
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628–639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448–457. doi: 10.1038/ni.3153
- Choy, E.H., De Benedetti, F., Takeuchi, T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16, 335–345. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
- 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
- Kishimoto T, Kang S. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323–348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина-6 при иммунновоспалительных 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):46–56. [Nasonov EL. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(6):46–56 (In Russ.)].
- Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865–1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
- Насонов ЕЛ, Лиля 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564–577 (In Russ.)]. doi: org/10.14412/1995-4484-2019-564-577
- Raimondo MG, Biggoggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593–1603. doi: 10.2147/DDDT.S100302
- Pelechias 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
- 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
- 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
- Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6 (3):774–82. doi: 10.4161/mabs.28612
- 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
- Narazaki M, Kishimoto T. Current status and prospects of IL-6-targeting therapy. *Exp Rev Clin Pharm*. 2022;15 (5):575–592. doi: 10.1080/17512433.2022.2097905
- Jarlborg M, Gabay C. Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints. *Cytokine*. 2022;149. doi: org/10.1016/j.cyto.2021.155742
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, et al.; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987–997. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
- Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):609–621. doi: 10.1002/art.30158
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, 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(10):2968–2980. doi: 10.1002/art.23940
- Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198–205. doi: 10.1136/ard.2010.148700
- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):69–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203523
- Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1653–1661. doi: 10.1002/acr.22384

33. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932
34. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, et al.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0
35. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12–19. doi: 10.1007/s10165-008-0125-1
36. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88–96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
37. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-Schramm A, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016;388(10042):343–355. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4
38. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1279–1284. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210561
39. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424–1437. doi: 10.1002/art.39093
40. Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4
41. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277–290. doi: 10.1002/art.39944
42. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):840–847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310
43. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, 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
44. 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
45. 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 Sep 15:annrheumdis-2022-222630. doi: 10.1136/ard-2022-222630
46. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1607–1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
47. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15–23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
48. Administration USFD (2020). New Drug Application (NDA): 009768, Original Approvals or Tentative Approvals. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=009768> (Accessed May 3, 2020).
49. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, и соавт. Эффективность и безопасность применения левилимаба 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, Iivanova EP, Kropotina 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
50. Takeuchi T, Thorne C, Karpouzias G, Sheng S, Xu W, Rao R, Fei K, Hsu B, Tak PP. Sirukumab for rheumatoid arthritis: the phase III SIRROUND-D study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2001–2008. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211328
51. Aletaha D, Bingham CO 3rd, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10075):1206–1217. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30401-4
52. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis*. 2022. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222784
53. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open*. 2022;8:e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359
54. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
55. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924–939. doi: 10.1002/acr.24596
56. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, et al.; NORD-STAR study group. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. doi: 10.1136/bmj.m4328
57. Humby F, Durez P, Buch MH, Lewis MJ, Rizvet H et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate Responder



- patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10271):305–317. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2
58. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, Fiore S, Blachley T, et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):96–102. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217209
  59. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, et al.; French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR, ORA, and REGATE registries. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ*. 2019;364:l67. doi: 10.1136/bmj.l67
  60. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):803–809. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204761
  61. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, Dimonaco S, Mitchell N. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1081–1091. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
  62. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1917–1923. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208426
  63. Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, Lafeber FP, Jacobs JW. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9
  64. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludvico C, Krogulec M, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243–52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
  65. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131–148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131–148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
  66. Aletaha D, Smolen JS. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):633–634. doi: 10.1038/s41584-019-0279-6
  67. Felson DT, Laccaille D, LaValley MP, Aletaha D. Reexamining Remission Definitions in Rheumatoid Arthritis: Considering Disease Activity Score in 28 Joints, C-Reactive Protein, and Patient Global Assessment. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(2):123–127. doi: 10.1002/acr2.11345
  68. Lauper K, Iudici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun 15. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586
  69. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, Amuro H, Tanaka A, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1074–1081. doi: 10.3899/jrheum.121389
  70. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):17–25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079
  71. Shafraan IH, Alasti F, Smolen JS, Aletaha D. Implication of baseline levels and early changes of C-reactive protein for subsequent clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):874–882. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215987
  72. Boyapati A, Schwartzman S, Msihid J, Choy E, Genovese MC, et al. Association of High Serum Interleukin-6 Levels With Severe Progression of Rheumatoid Arthritis and Increased Treatment Response Differentiating Sarilumab From Adalimumab or Methotrexate in a Post Hoc Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(9):1456–1466. doi: 10.1002/art.41299
  73. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, Lioté F, et al. Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(4):857–861. doi: 10.1007/s10067-016-3183-3
  74. Davies R, Vivekanantham A, Lunt M, et al. The effect of body-weight on response to intravenous or subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:981. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4164
  75. Nouri B, Nair N, Barton A. Predicting treatment response to IL6R blockers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3603–3610. doi: 10.1093/rheumatology/keaa529
  76. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, et al.; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267–276. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30636-X
  77. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R1. doi: 10.1186/ar4127
  78. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658
  79. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818–822. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
  80. Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):698–706. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219724
  81. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):997–1001. doi: 10.1093/rheumatology/key023.
  82. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1843–1847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209131
  83. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1872–1885. doi: 10.1093/rheumatology/keu172
  84. Wadström H, Frisell T, Askling J; Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1605–1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4332



85. Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2016;26(5):642–650. doi: 10.1019/14397595.2016.1141740.
86. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):504–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209773
87. Bulte JP, Postma N, Beukema M, Inberg B, Stegeman AG, van der Hoeven H. COVID 19 and the risk of gastro-intestinal perforation: A case series and literature review. *J Crit Care*. 2022;67:100–103. doi: 10.1016/j.jcrrc.2021.10.020
88. Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF, Alten R, Scali JJ, et al. Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1751–1761. doi: 10.1002/art.40176
89. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):694–702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
90. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, Tuckwell K, Klearman M, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1806–1812. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207872
91. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31–40. doi: 10.1002/art.41095
92. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, Schneeweiss S. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1154–1164. doi: 10.1002/art.40084
93. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, Schneeweiss S. No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):399–405. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.012
94. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1004–1018. doi: 10.1002/acr.23737
95. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58–68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
96. Feng Y, Ye D, Wang Z, Pan H, Lu X, Wang M, Xu Y, Yu J, Zhang J, Zhao M, Xu S, Pan W, Yin Z, Ye J, Wan J. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818890. doi: 10.3389/fcvm.2022.818890
97. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728–1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
98. Huse C, Anstensrud AK, Michelsen AE, Ueland T, Broch K, et al. Interleukin-6 inhibition in ST-elevation myocardial infarction: Immune cell profile in the randomised ASSAIL-MI trial. *EBioMedicine*. 2022;80:104013. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104013
99. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060–2069. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00520-1
100. Paul SK, Montvida O, Best JH, Gale S, Pethoe-Schramm A, Sarsour K. Effectiveness of biologic and non-biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: New evidence from real-world data. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):478–484. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.001
101. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):541–549. doi: 10.1093/rheumatology/kew370
102. Chen SK, Lee H, Jin Y, Liu J, Kim SC. Use of biologic or targeted-synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs and risk of diabetes treatment intensification in patients with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(2):rkaa027. doi: 10.1093/rap/rkaa027
103. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodriguez M, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF $\alpha$  inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):206. doi: 10.1186/s13075-020-02229-5
104. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, Sawabe T, Nagano S, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196368. doi: 10.1371/journal.pone.0196368
105. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Hirakata N, Ueki Y. Effectiveness and safety of tocilizumab therapy for patients with rheumatoid arthritis and renal insufficiency: a real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):627–630. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206695
106. Okuda Y. AA amyloidosis – Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):268–274. doi: 10.1080/14397595.2018.1515145
107. Jung JY, Kim YB, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Biologic therapy for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with interleukin 6 therapy: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(32):e26843. doi: 10.1097/MD.00000000000026843
108. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319. doi: 10.1186/s13075-015-0835-7
109. Strangfeld A, Meissner Y, Schäfer BL. No confirmation of increased risk of idiopathic facial nerve palsy under tocilizumab. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:2306–2308.
110. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963–974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0
111. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, et al.; focuSSced Investigators. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1301–1310. doi: 10.1002/art.41668
112. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, et al.; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):391–401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3
113. Shin A, Park EH, Dong YH, Ha YJ, Lee YJ, et al. Comparative risk of osteoporotic fracture among patients with rheumatoid arthritis receiving TNF inhibitors versus other biologics: a cohort study. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2131–2139. doi: 10.1007/s00198-020-05488-9
114. Kume K, Amano K, Yamada S, Kanazawa T, Ohta H, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):900–903. doi: 10.1093/rheumatology/ket468
115. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Liao TL, Chen JP, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients

- with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188454. doi: 10.1371/journal.pone.0188454
116. Yun H, Xie F, Beyl RN, Chen L, Lewis JD, et al. Risk of Hypersensitivity to Biologic Agents Among Medicare Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1526–1534. doi: 10.1002/acr.23141
  117. Burmester GR, Choy E, Kivitz A, Ogata A, Bao M, et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1078–1085. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210297
  118. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
  119. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):643–654. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00103-X
  120. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39–50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
  121. Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Slepsova SS, Strebkova EA, et al. [Experience of olokizumab use in COVID-19 patients]. *Ter Arkh*. 2020;92(12):148–154. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522
  122. Бобкова СС, Жуков ФФ, Проценко ДН, Самойленко ВВ, Тюрин ИН. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;1:69–76. doi:10.21320/1818-474X-2021-1-69-76
  123. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020;217(5):e20190347. doi: 10.1084/jem.20190347
  124. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):362–365. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multi-morbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362–365 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
  125. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509
  126. Hill J, Harrison J, Christian D, Reed J, Clegg A, Duffield SJ, Goodson N, Marson T. The prevalence of comorbidity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Community Nurs*. 2022;27(5):232–241. doi: 10.12968/bjcn.2022.27.5.232
  127. Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 22;21(6):2194. doi: 10.3390/ijms21062194
  128. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318–327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318–327 (In Russ.)]. doi: org/10.14412/1995-4484-2019-318-327
  129. Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):45. doi: 10.1186/s12974-021-02100-7
  130. Sebba A. Pain: A Review of Interleukin-6 and Its Roles in the Pain of Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31–43. doi: 10.2147/OARRR.S291388
  131. Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD013484. doi: 10.1002/14651858.CD013484.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5:CD013484.
  132. Conway R, Putman MS, Mackie SL. Benchmarking tocilizumab use for giant cell arteritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6(2):rkac037. doi: 10.1093/rap/rkac037
  133. Бекетова ТВ, Ушакова МА, Никишина НЮ, Хелковская-Сергеева АН, Николаева ЕВ, и соавт. Опыт применения ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба для лечения гигантоклеточного артериита с тяжелой коморбидной патологией. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):228–234. [Beketova TV, Ushakova MA, Nikishina NYu, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Nikolaeva EV, et al. Experience with tocilizumab, an interleukin 6 inhibitor, used for the treatment of giant cell arteritis with severe comorbidity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):228–234 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-228-234
  134. Li H, Shuai Z. Efficacy of tocilizumab for refractory Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Heart Vessels*. 2022;37(5):884–894. doi: 10.1007/s00380-021-01981-1
  135. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):275–286. doi: 10.1080/14397595.2019.1574697
  136. Castañeda S, Martínez-Quintanilla D, Martín-Varillas JL, García-Castañeda N, Ateiza-Mateo B, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(4):273–286. doi: 10.1080/14712598.2019.1590334
  137. Koga T, Kawakami A. Interleukin-6 inhibition in the treatment of autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2022;13:956795. doi: 10.3389/fimmu.2022.956795
  138. Si S, Teachey DT. Spotlight on Tocilizumab in the Treatment of CAR-T-Cell-Induced Cytokine Release Syndrome: Clinical Evidence to Date. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:705–714. doi: 10.2147/TCRM.S223468
  139. Zhang J, Luo W, Miao C, Zhong J. Hypercatabolism and Anticatabolic Therapies in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Nutr*. 2022; 9:941097. doi: 10.3389/fnut.2022.941097

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

**Файст Е.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9872-5282>