



<sup>1</sup> Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова

<sup>2</sup> Клиническая  
ревматологическая  
больница № 25,  
Санкт-Петербург

# Участие интерлейкина 6 в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний

В.И. Мазуров, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1</sup>, И.Б. Беляева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
Р.Р. Самигуллина<sup>1</sup>, А.Л. Чудинов<sup>2</sup>, А.М. Дадалова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р. и др. Участие интерлейкина 6 в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-22-30

*В патогенезе иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) доказана роль интерлейкина 6 (ИЛ-6). Биологическая активность ИЛ-6 определяется его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, апоптоз и пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Применение гуманизованного моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6α (тоцилизумаба) является одним из наиболее перспективных направлений в лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, васкулитов крупных артерий – аортоартериита, темпорального артериита, ювенильного идиопатического артрита, синдрома макрофагальной активации и др.*

*В настоящее время тоцилизумаб включен в проект рекомендаций по лечению ИВЗ в условиях COVID-19, разработанных общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России». Результаты международных и отечественных исследований, а также собственный клинический опыт свидетельствуют о том, что тоцилизумаб является высокоэффективным и безопасным генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) при лечении ИВЗ. Его применение приводит к снижению клинико-иммунологической активности и улучшению жизненного прогноза, в том числе у пациентов, у которых другие ГИБП и базисные противовоспалительные средства оказались неэффективными.*

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные заболевания, генно-инженерная биологическая терапия, блокаторы рецептора интерлейкина 6α, тоцилизумаб, COVID-19

## Введение

Среди цитокинов, ассоциирующихся с прогрессированием иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), одну из центральных ролей играет интерлейкин 6 (ИЛ-6) [1–3]. Установлено, что ИЛ-6 функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный

регулятор нормальных и патологических биологических процессов, которые условно можно разделить на иммуновоспалительные и системные. К иммуновоспалительным эффектам ИЛ-6 относят регуляцию острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка), дифференцировку



иммунных клеток, участвующих в антиинфекционном ответе, переключение с врожденного на приобретенный иммунный ответ (активация Т-хелперов (Th) 17 и Т-фолликулярных Th, подавление образования Т-регуляторных клеток), синтез антител В-клетками (в комбинации с ИЛ-21), стимуляцию гемопоэза (созревание миелоидных предшественников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу), неоангиогенез, остеокластоопосредованное ремоделирование костной ткани [4, 5].

Эффекты ИЛ-6 на разные органы и системы представлены в табл. 1 [2].

Системное действие ИЛ-6 сопряжено с регуляцией нейроэндокринной системы (циркадные ритмы, когнитивные и эмоциональные нарушения, депрессия, боль, бессонница, усталость), эмбриогенеза, миогенеза, регенерации клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (барьерная функция эпителиальных клеток), сосудистого эндотелия, транспорта железа (анемия хронического воспаления), метаболизма глюкозы и липидов и др. Гиперпродукция ИЛ-6 также ассоциируется с туморогенезом, метастазированием, раковой кахексией, резистентностью к противораковой терапии [6].

Рассмотренные эффекты ИЛ-6 свидетельствуют о его влиянии на функциональную активность различных органов и систем и демонстрируют патогенетическое участие в формировании ИВЗ.

Интерлейкин 6 представляет собой малый полипептид, имеющий четыре  $\alpha$ -спирали, стабилизированные внутримолекулярными дисульфидными связями. Уникальность ИЛ-6 обусловлена механизмом активации клеток. Передача сигнала через ИЛ-6 и его мембранный рецептор осуществляется с помощью субъединицы трансдукции сигнала – гликопротеина 130 (gp130). Этот способ активации известен как классический сигнальный путь. Ранее полагали, что клетки, не экспрессирующие мембранные рецепторы ИЛ-6, не способны отвечать на ИЛ-6. Однако существует и другой сигнальный каскад, в котором задействованы растворимые рецепторы ИЛ-6, образующиеся при протеолитическом расщеплении мембранных рецепторов ИЛ-6 в результате воздействия металлопротеиназы или альтернативного сплайсинга. Растворимый комплекс «растворимые рецепторы ИЛ-6/ИЛ-6» взаимодействует с молекулой gp130, представленной на многих типах клеток, и индуцирует сигнализацию. Этот уникальный механизм активации клеток известен как транссигнализация, или трансигнальный путь. Необходимо отметить, что основные сигнальные пути интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) различны: JAK/STAT – для ИЛ-6, NF- $\kappa$ B – для ФНО- $\alpha$  [7–10].

### Роль интерлейкина 6а в развитии иммуновоспалительных заболеваний

При ревматоидном артрите системные эффекты ИЛ-6 приводят к развитию острофазового ответа, характеризующегося выработкой белков острой фазы, в част-

Таблица 1. Влияние ИЛ-6 на функциональную активность различных органов и систем

Орган или система	Описание влияния
Кровеносная система	Пролиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников Рост клеток миеломы и плазмцитомы
Иммунная система	Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов (фактор 2, стимулирующий В-лимфоциты) Выработка иммуноглобулинов В-лимфоцитами Пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов
Печень	Стимуляция гепатоцитов Индукция генов различных белков острой фазы воспаления (СРБ, гаптоглобин, фибриноген)
Нервная система	Дифференцировка нервных клеток Развитие глиоза (у мышей трансгенных линий)
Сердце	Гипертрофия миокарда
Эндокринная система	Стимуляция термогенеза (эндогенный пироген) Стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы Стимуляция секреции антидиуретического гормона (вазопрессина) Стимуляция секреции соматотропного гормона Подавление функции щитовидной железы Снижение уровня липидов в крови Остеопороз (в постменопаузе или при гипогонадизме)

ности С-реактивного белка (СРБ). Рассматриваемый цитокин стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, играющего важную роль в формировании анемии. Гепсидин ингибирует высвобождение железа из макрофагов, а также угнетает абсорбцию алиментарного железа в кишечнике. Поэтому у пациентов с ИВЗ высока частота встречаемости анемий, которые практически не корректируются препаратами железа. ИЛ-6 способен влиять на метаболизм костной ткани, поскольку сигнал, переданный через растворимые рецепторы ИЛ-6, вызывает дифференцировку и активацию остеокластов. Повышенная сигнализация ИЛ-6 нарушает баланс формирования костной ткани, как следствие, усиливается костная резорбция. Показано, что у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ИЛ-6 увеличиваются количество остеокластов и их активность, за счет чего изменяется микроархитектоника губчатой костной ткани [11].

ИЛ-6 играет важную роль в развитии и прогрессировании системной красной волчанки. Этот цитокин принимает участие в дифференцировке CD4/CD8-Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, продукции аутоантител В-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов. По некоторым данным, при системной красной волчанке отмечается повышенное содержание сывороточного ИЛ-6, что коррелирует с активностью заболевания и количеством антител к двуспиральной ДНК. Установлено увеличение мочевины экскреции ИЛ-6 при волчаночном нефрите,



**Таблица 2. Гиперпродукция ИЛ-6 и связанные с ней заболевания**

Группа заболеваний	Перечень заболеваний
Иммуновоспалительные заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ-6	Ревматоидный артрит Ювенильный идиопатический артрит Системная склеродермия Системные васкулиты с поражением крупных сосудов: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ гигантоклеточный артериит/ревматическая полимиалгия</li> <li>■ артериит Такаясу</li> </ul> Воспалительные миопатии Системная красная волчанка АНЦА-ассоциированные системные васкулиты Болезнь Бехчета Синдром Когана Эозинофильный фасциит Рецидивирующий полихондрит Анкилозирующий спондилит Псориатический артрит
Другие иммуновоспалительные заболевания	Воспалительные заболевания кишечника Заболевания почек (IgA-нефропатия, диабетическая нефропатия, волчаночный нефрит и др.) Аутоиммунная гемолитическая анемия Приобретенная гемофилия А Сахарный диабет Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) IgG4-ассоциированные заболевания Рассеянный склероз Нейромиелит оптического нерва Неинфекционный увеит Саркоидоз
Аутовоспалительные заболевания	Периодический синдром, ассоциированный с ФНО-рецепторами Синдром CINCA Синдром Блау
Онкологические заболевания	Сердечная миксома Болезнь Кастанелана Множественная миелома Рак прямой кишки Рак предстательной железы Рак молочной железы
Инфекционные заболевания	Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека Инфекция, вызванная Т-лимфотропным вирусом человека 1 Церебральная малярия Хориоретинит, связанный с токсоплазмозом
Другие заболевания и реакции	Болезнь Альцгеймера Атеротромбоз сосудов Диабетическая ретинопатия Синдром Фогта – Коянаги – Харада Шизофрения Синдром высвобождения цитокинов Ревматические нежелательные реакции на фоне ингибиции иммунных контрольных точек при злокачественных новообразованиях

а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ-6, при системной красной волчанке [12, 13]. Избыточная экспрессия ИЛ-6 обнаружена в мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах легочной ткани и в фибробластах кожи больных системной склеродермией [14]. Известно, что при данной патологии ИЛ-6 оказывает ряд важных эф-

фектов на фибробласты, соединяясь с рецепторами на поверхности склеродермических фибробластов и приводя к увеличению функциональной активности. Этот феномен может лежать в основе формирования и поддержания склеродермического фенотипа фибробластов. ИЛ-6 стимулирует продукцию коллагена фибробластами, выделенными из пораженной



кожи пациентов с системной склеродермией. Наряду с активацией фибробластов и эндотелия ИЛ-6 воздействует на разные субпопуляции клеток иммунной системы. Так, он индуцирует Т-клеточную активацию и поликлональную активацию В-лимфоцитов, что может объяснять поликлональную экспансию В-клеток и гипергаммаглобулинемию, которая нередко наблюдается при системных ревматических заболеваниях, в частности системной склеродермии [15]. Участие ИЛ-6 также отмечено в развитии неспецифического аортоартериита и гигантоклеточного артериита. Так, значение ИЛ-6 как потенциальной мишени для лечения гигантоклеточного артериита подтверждается выраженной экспрессией РНК ИЛ-6, продукцией ИЛ-6 в пораженных сосудах и повышением в сыворотке крови концентрации его растворимого рецептора. Показано, что уровень сывороточного ИЛ-6 коррелирует с активностью гигантоклеточного артериита [16].

Заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ-6, представлены в табл. 2 [7].

### Применение блокатора рецептора интерлейкина 6 в терапии иммуновоспалительных заболеваний

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6, одобренное для лечения ревматоидного артрита. Данные антитела связываются как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами цитокина. В результате блокируются классический и трансигнальный пути активации ИЛ-6 [17–22].

В рекомендациях экспертов Европейской антиревматической лиги 2016 г. указано, что в отсутствие адекватного ответа у пациентов с ревматоидным артритом на терапию метотрексатом (МТ) должна быть рассмотрена возможность добавления к базисной терапии препаратов второй линии. Это могут быть ингибиторы ФНО- $\alpha$ , абатацепт, ингибиторы ИЛ-6, анти-В-клеточная терапия, ингибиторы янускиназ. При этом не уточняется разница между имеющимися биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (бБМАРП) и таргетными синтетическими БМАРП (тсБМАРП). Однако отмечается, что бБМАРП и тсБМАРП необходимо комбинировать с обычными синтетическими БМАРП (сБМАРП). Согласно указанным рекомендациям, у пациентов, которые не могут принимать сБМАРП в качестве сопутствующего препарата, ингибиторы ИЛ-6 и тсБМАРП имеют преимущество перед другими бБМАРП [8, 23].

Следует подчеркнуть, что ТЦЗ имеет более высокую эффективность при монотерапии, чем ингибиторы ФНО- $\alpha$  [9, 17].

В исследованиях последних лет показано, что применение ТЦЗ у пациентов с тяжелым течением болезни Стилла взрослых приводит к снижению клинико-лабораторной активности процесса [20].

Ниже представлены данные собственной клинической практики применения ТЦЗ.

Пациентка С., 1979 г.р. В дебюте заболевания (ноябрь 2015 г.) лихорадка до 39 °С, макулопапулезная сыпь на коже туловища и верхних конечностей (рисунк). В начале декабря 2015 г. зафиксировано присоединение воспалительного суставного синдрома. Перорально принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с незначительным эффектом. Стационарное лечение проводилось в отделении ревматологии при Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова с 15 по 30 декабря 2015 г.

Для исключения инфекционных и онкологических заболеваний было проведено комплексное обследование.

В отсутствие эрозивных изменений по результатам рентгенографии кистей, стоп, сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных суставов и на основании результатов иммунологического обследования (серонегативность по ревматоидному фактору (РФ), отсутствие в сыворотке крови антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антител к виментину, антинуклеарного фактора (АНФ), антител к двуспиральной ДНК, антител к фосфолипидам, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА)) убедительных данных за определенную нозологическую форму не получено.

Поставлен рабочий диагноз: недифференцированный артрит, активность 3, функциональная недостаточность суставов 2.

Проведен курс противовоспалительной терапии (в/м дексаметазон, дозы не указаны), начат прием преднизолона в дозе 15 мг/сут, аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохин в дозе 200 мг два раза в день). После выписки отмечались периодическое повышение температуры до фебрильных значений, рецидив суставного синдрома, кожные высыпания, боли в горле.

Повторная госпитализация в отделение ревматологии при Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова с 25 апреля по 12 мая 2016 г.

С учетом лихорадки, наличия макулопапулезной сыпи на коже конечностей и живота без зуда, ар-



Пациентка С., 1979 г.р., в дебюте заболевания



тралгий, болей в горле, отрицательных значений РФ и АНФ, верифицирован диагноз: болезнь Стилла взрослых, активность средняя, функциональный класс II.

В качестве базисной терапии назначен МТ в дозе 15 мг/нед в комбинации с гидроксихлорохином в дозе 200 мг/сут, увеличена доза преднизолона до 25 мг/сут, что привело к положительной клинико-лабораторной динамике.

После выписки пациентка продолжила прием МТ с эскалацией дозы до 25 мг/нед, гидроксихлорохина в дозе 200 мг/сут. К октябрю 2016 г. доза преднизолона постепенно снизилась до 15 мг/сут.

На фоне уменьшения дозы преднизолона зафиксировано нарастание суставного синдрома.

С 22 февраля 2017 г. инициирована терапия ритуксимабом в дозе 500 мг в режиме две инфузии с перерывом две недели. Больная отмечала инфузионные реакции: после первой инфузии – заложенность носа, после второй – першение в горле, которые купировались самостоятельно. Повторное введение ритуксимаба по аналогичной схеме в сентябре 2017 г. эффекта не оказало.

В ноябре 2017 г. и январе 2018 г. в связи с высокой клинико-лабораторной активностью проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг (три процедуры), циклофосфаном в дозе 1000 мг (одна процедура) с частичным эффектом.

После выписки больная продолжила прием МТ в дозе 25 мг/нед, преднизолона в дозе 20 мг/сут.

Вследствие неэффективности проводимой терапии с 18 мая 2018 г. начата терапия ТЦЗ в дозе 8 мг/кг один раз в четыре недели. После трех инфузий ТЦЗ купировалась лихорадка, регрессировала сыпь, снизилась интенсивность суставного синдрома, произошла стойкая нормализация острофазовых показателей. Длительность регулярной терапии ТЦЗ составила 1 год 8 месяцев, переносимость лечения была хорошей. Побочных эффектов не отмечено.

В настоящее время пациентка получает комбинированную терапию МТ в дозе 25 мг/нед и ТЦЗ в дозе 8 мг/кг один раз в четыре недели. Потребность в НПВП минимальная, отменен преднизолон, сохраняется низкая активность заболевания (DAS-28 ESR – 3,19 балла). Таким образом, назначение ТЦЗ пациентке с торпидным течением болезни Стилла взрослых в отсутствие

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей за период наблюдения

Показатель	Декабрь 2015 г.	Апрель 2016 г.	Февраль 2017 г.	Сентябрь 2017 г.	Май 2018 г.	Сентябрь 2018 г.	Январь 2019 г.	Апрель 2019 г.	Август 2019 г.	Декабрь 2019 г.	Март 2020 г.
Гемоглобин	104	112	105	95	90	78	149	136	131	136	129
Тромбоциты	391	315	318	504	435	415	299	193	245	247	246
Лейкоциты	7,25	9,14	8,40	7,40	10,83	5,95	9,19	5,21	6,66	6,13	7,09
Палочкоядерные нейтрофилы	3	1	3	3	–	–	–	–	–	–	–
Сегментоядерные нейтрофилы	69	70	68	57	–	–	–	–	–	–	–
СОЭ	46	17	16	18	31	2	11	2	2	2	1
СРБ	120,0	22,0	15,5	13,8	5,7 (до 3,0)	0,9	5,6	0,7	2,4	2,1	0,8
РФ	< 30	< 30	< 30	< 30	–	–	–	–	–	–	–
ЦИК	0,112	0,030	0,043	0,109	–	–	–	–	–	–	–
АНФ	1:160	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ЕНА-скин	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Антитела к ДНК	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
LE-клетки	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
АЦЦП	3,815	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Антитела к фосфолипидам	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
С3, С4	Норма	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
АНЦА	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–





значимого эффекта от терапии глюкокортикоидами (ГК), циклофосфаном и ритуксимабом привело к стойкой клинико-лабораторной ремиссии и полной отмене преднизолона. Динамика лабораторных показателей в процессе наблюдения за пациенткой представлена в табл. 3.

Согласно российским рекомендациям, у пациентов с ревматоидным артритом ТЦЗ может быть эффективен при развитии АА-амилоидоза [5].

В подтверждение ниже приведены данные собственного клинического наблюдения.

Больная Е., наблюдается в клинической ревматологической больнице № 25 Санкт-Петербурга с 1997 г. Диагноз «ревматоидный артрит» верифицирован в 1998 г., дебют с поражения крупных суставов, в последующем развитие полиартрита.

С 1998 по 2013 г. проводилась пероральная терапия МТ в дозе 10 мг/нед, отмечалась плохая переносимость более высоких доз – повышение печеночных ферментов более трех верхних границ нормы, тошнота, недомогание, частые ОРВИ.

С 2005 г. получала преднизолон в дозе 5–10 мг/сут, однако эффект был недостаточным, сохранялись боли, преимущественно в коленных, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп, отмечено постепенное формирование ульнарной девиации кистей. Обращали на себя внимание выраженная генерализованная амиотрофия, дефицит массы тела (индекс массы тела – 16,1 кг/м<sup>2</sup>).

С 2010 г. зафиксировано снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 50 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (хроническая болезнь почек С3а). Периодически выявлялись умеренная протеинурия (до 0,5 г/сут), гиперхолестеринемия (8,2 ммоль/л), гипопроотеинемия (60 г/л).

В 2013 г. начата терапия лефлуномидом в дозе 20 мг/сут в сочетании с преднизолоном перорально в дозе 5–10 мг/сут, при этом сохранялся стойкий суставной синдром (DAS-28 – 5,3 балла). Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (31 мм/ч), СРБ (28 мг/л), четырехкратное увеличение РФ, шестикратное – АЦЦП, двухкратное – циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Устойчивое снижение СКФ – с 63 до 43 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, протеинурия – до 1 г/сут.

В 2015 г. к терапии добавлен колхицин в дозе 1 мг/сут, с кратковременным снижением выраженности клинико-лабораторной активности, но с прогрессированием снижения СКФ до 23 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Терапия колхицином и лефлуномидом была отменена.

В 2017 г. проведена нефробиопсия, морфологически подтвержден диагноз «АА-амилоидоз».

Пациентке была назначена терапия этанерцептом в дозе 50 мг/нед подкожно. На этом фоне незначительно уменьшилась выраженность суставного синдрома, сохранялись повышенная СОЭ (41 мм/ч), уровень СРБ (25 мг/л), серопозитивность по РФ, СКФ снизилась до 11 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (определялась по формуле Кокрофта – Голта), протеинурия – 1,1 г/сут, диурез – 1 л/сут.

Пациентка осмотрена нефрологом – показания к экстренному проведению заместительной почечной терапии отсутствовали.

Длительность терапии этанерцептом составила три месяца в связи с его отменой в отсутствие эффекта. Комиссионно по согласованию с нефрологами назначена терапия ТЦЗ в дозе 8 мг/кг (280 мг) внутривенно каждые четыре недели, при этом пациентка продолжала прием преднизолона в дозе 10 мг/сут. В течение первых четырех недель терапии зафиксировано отчетливое снижение суставного синдрома (DAS-28 – 7,3 → 4,5 балла), уровня острофазовых показателей – СРБ (4,5 мг/л), СОЭ (25 мм/ч). Поэтому доза преднизолона была уменьшена до 5 мг/сут. В течение последующих 18 месяцев пациентка получала терапию ТЦЗ в дозе 280 мг каждые четыре недели, с достижением клинической ремиссии к 12-му месяцу лечения. Нежелательных явлений, а также значимых инфекционных осложнений на фоне данной терапии не зафиксировано.

Протеинурия снизилась с 1,1 до 0,7 г/сут, диурез оставался на уровне 1,0–1,5 л/сут при устойчиво низких значениях СКФ (10–16 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (по формуле Кокрофта – Голта)).

Через полтора года терапии сохранялась устойчиво низкая лабораторная активность болезни (СРБ – 3,4 мг/л, СОЭ – 18 мм/ч).

Данное клиническое наблюдение подтверждает, что применение ТЦЗ у пациентов с ревматоидным артритом и вторичным амилоидозом почек в качестве второй линии терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) после неэффективности блокаторов ФНО-α способствует устойчивому снижению клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита, а также замедлению прогрессирования амилоидоза.

В настоящее время накоплен клинический опыт применения ТЦЗ при системной красной волчанке, системной склеродермии, системном ювенильном идиопатическом артрите, осложненном синдромом макрофагальной активации, системных васкулитах с поражением сосудов крупного калибра (гигантоклеточном артериите, неспецифическом аортоартериите).

Следует отметить, что применение ТЦЗ при системной красной волчанке может быть эффективно при высокой воспалительной активности, сопровождающейся лихорадкой, полиартритом, полисерозитом, поражением кожи и гемолитической анемией. ТЦЗ в стандартной дозе 8 мг/кг/мес способствует быстрому купированию внепочечных проявлений патологии, нормализации уровня СРБ, снижению ежедневной дозы преднизолона. Феномен снижения иммунологической активности системной красной волчанки, нормализация уровня антител к ДНК и повышение содержания фракций комплемента требуют дальнейшего изучения, в частности возможного механизма блокирования функции антител-продуцирующих клеток. ТЦЗ отличается удовлетворительным



профилем безопасности и может рассматриваться как альтернатива при недостаточном эффекте ГК, цитостатиков и ритуксимаба.

Роль и место ТЦЗ в алгоритмах терапии системной красной волчанки должны быть уточнены в последующих открытых и контролируемых клинических исследованиях [12, 13, 24].

Были проведены клинические исследования эффективности ТЦЗ и при системной склеродермии. Согласно предварительным данным двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы II и III, в котором 43 больных в течение 48 недель еженедельно получали 162 мг ТЦЗ подкожно и 44 – плацебо, у значительно большей части применявших ТЦЗ было отмечено улучшение состояния, оцениваемого по опроснику оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации), – 28 против 7% ( $p = 0,01$ ) [14, 15, 25]. На 48-й неделе нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции зарегистрированы у 98 и 33% соответственно в группе ТЦЗ и у 91 и 34% соответственно в группе плацебо. Серьезные инфекционные осложнения чаще регистрировались в группе ТЦЗ, чем в группе плацебо, – у семи и двух больных соответственно.

В настоящее время исследование эффективности и переносимости ТЦЗ при системной склеродермии продолжается [26].

Тоцилизумаб подтвердил свою эффективность и в лечении васкулитов крупных артерий (гигантоклеточного артериита в сочетании с ревматической полимиалгией и неспецифическим аортоартериитом) [27, 28].

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований GiACTA фазы III свидетельствуют о том, что применение ТЦЗ у больных гигантоклеточным артериитом (первые шесть месяцев в сочетании с ГК с постепенным снижением дозы) обеспечивало значительное увеличение частоты достижения устойчивой ремиссии через год от начала терапии по сравнению с монотерапией ГК – 56 и 14% соответственно.

Полученные результаты стали основанием для официальной регистрации ТЦЗ при лечении гигантоклеточного артериита [29, 30].

Опубликованы результаты открытого исследования фазы IIА у больных ревматической полимиалгией, в котором показана эффективность курсов ТЦЗ со средней продолжительностью  $3,9 \pm 0,9$  месяца [31]. На фоне лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдались у 85% больных неспецифическим аортоартериитом, в том числе рефрактерного течения.

Согласно результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, отсутствие рецидивов через шесть месяцев поддерживающего лечения ТЦЗ отмечалось чаще, чем при использовании плацебо, – 51 и 23% соответственно, однако различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,0596$ ). В связи с возможностью рецидива у пациентов с неспецифическим аортоартериитом, получающих лече-

ние ТЦЗ, целесообразно сочетать его с цитостатиками, прежде всего с МТ [32, 33].

За последнее десятилетие с внедрением в клиническую практику ГИБП существенно изменилась парадигма фармакотерапии ювенильного идиопатического артрита. Использование препаратов данной группы позволило улучшить прогноз в отношении деструкции суставов и амилоидоза, однако системный вариант ювенильного идиопатического артрита по-прежнему характеризуется самым высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, в первую очередь из-за синдрома активации макрофагов. Синдром активации макрофагов является одним из гистиоцитарных заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда, – гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. В настоящее время описаны случаи успешного применения ТЦЗ при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита с развитием вторичного синдрома активации макрофагов. Лечение ТЦЗ в короткие сроки обеспечивало снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повышение качества жизни, ремиссию системного ювенильного идиопатического артрита и гемофагоцитарного синдрома [34].

### **Изучение эффективности тоцилизумаба при остром респираторном дистресс-синдроме вследствие COVID-19**

В развитии острого респираторного дистресс-синдрома вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся фатальным цитокиновым штормом.

Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня ИЛ-6.

У пациентов с COVID-19 изучена эффективность ТЦЗ. Препарат применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками цитокинового шторма и в большинстве случаев позволял достигать нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения (400 мг внутривенно капельно).

В марте 2020 г. эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрили проведение клинических испытаний ТЦЗ в качестве терапии для взрослых пациентов с COVID-19.

Важно отметить, что ТЦЗ включен в проект рекомендаций по лечению ИВЗ в условиях новой коронавирусной инфекции, разработанных Ассоциацией ревматологов России [35].

### **Заключение**

Ингибирование ИЛ-6 является патогенетически обоснованным при ИВЗ. Представленные данные международных и отечественных исследований,



а также собственный клинический опыт дают основания полагать, что тоцилизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 является высокоэффективным и безопасным ГИБП при ИВЗ, в том числе в период пандемии COVID-19. Он приводит к снижению клинико-

иммунологической активности процесса и улучшению жизненного прогноза как при назначении в качестве ГИБП первой линии, так и при назначении в качестве второй линии (после неэффективности других ГИБП и базисных противовоспалительных средств). 🌟

## Литература

1. Мазуров В.И. Клиническая ревматология / под ред. В.И. Мазурова, А.М. Лида, Е.Г. Зоткина. М.: ФОЛИАНТ, 2005.
2. Насонов Е.Л., Лида А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (6): 590–599.
3. Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A., et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun. Rev.* 2019; 18 (1): 93–106.
4. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Столов С.В., Беляева И.Б. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на снижение кардиоваскулярного риска у ревматологических больных. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 4 (8): 7–10.
5. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Трофимова Т.Н. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб.: Медфорум, 2018.
7. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (4): 416–427.
8. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (1): 1–26.
9. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013.
10. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Клиническая значимость ингибиторов янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы. Современная ревматология. 2019; 13 (4): 116–123.
11. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Роль ИЛ-6 в формировании патогенетических механизмов ревматоидного артрита. Поликлиника. 2019; 3: 42–47.
12. Белолипецкая Е.А., Беляева И.Б., Мазуров В.И. и др. Значение определения аллельных генов HLA-DRB1 и спектра антифосфолипидных антител для прогнозирования ответа на иммуносупрессивную терапию у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2018; 4: 16–21.
13. Белолипецкая Е.А., Беляева И.Б., Мазуров В.И. и др. Клинико-иммунологические взаимосвязи при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017; 9 (3): 7–11.
14. Ананьева Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (6): 632–640.
15. Sakkas L.I. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2723–2728.
16. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28 (3): 211–217.
17. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019; 13 (3): 22–29.
18. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (40): 36–44.
19. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017.
20. Siebert S., Tsoukas A., Robertson J., McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol. Rev.* 2015; 67 (2): 280–309.
21. Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017; 77 (18): 1987–2001.
22. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor anti-body, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett.* 2011; 585 (23): 3699–3709.





23. Baker K.F, Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (2): 175–187.
24. Adler S., Kolev M., Varisco P., et al. Induction of severe systemic lupus erythematosus by TNF blockade and response to anti-IL-6 strategy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (4): 1235–1237, 1237.e1.
25. Khanna D., Denton C.P., Jhreis A., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10038): 2630–2640.
26. Khanna D., Denton C.P., Lin C.J., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (2): 212–220.
27. Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (4): 317–328.
28. Kermani T.A., Schäfer V.S., Crowson C.S., et al. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (4): 780–781.
29. Tuckwell K., Collinson N., Dimonaco S., et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: baseline data from the GACTA trial. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 46 (5): 657–664.
30. Villiger P., Adler S., Kuchen S., et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10031): 1921–1927.
31. Toussiro E., Regent A., Devauchelle-Pensec V., et al. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open.* 2016; 2 (2): e000305.
32. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (5): 536–548.
33. Iwagaitu S., Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. *Case Rep. Rheumatol.* 2017; 2017: 4580967.
34. Митенко Е.В., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (4): 154–158.
35. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению COVID-19. Версия 5 от 08.04.2020.

## The Participation of Interleukin 6 in the Formation of Pathogenetic Mechanisms of Immuno-Inflammatory Diseases

V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof., Academician of the RASci.<sup>1</sup>, I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, R.R. Samigullina<sup>1</sup>, A.L. Chudinov<sup>2</sup>, A.M. Dadalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

<sup>2</sup> Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

Contact person: Irina B. Belyayeva, belib@mail.ru

*The article discusses the participation of interleukin 6 (IL-6) in the formation of pathogenetic mechanisms of immuno-inflammatory diseases (IID).*

*The biological activity of IL-6 is determined by its ability to activate target genes that regulate differentiation, apoptosis and proliferation of immunocompetent cells.*

*Currently, the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6 $\alpha$  receptor (tocilizumab) is one of the most promising directions in the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, large arterial vasculitis – aortoarteritis, temporal arteritis.*

*The use of tocilizumab is included in the draft recommendations for the treatment of IVS in conditions of coronavirus disease 2019 (COVID-19) developed by the All-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”.*

*The presented data from international and domestic studies, as well as our own clinical experience, suggest that tocilizumab (Actemra) is a highly effective and safe genetic engineering biological drug in the treatment of IID, and its use leads to a decrease in clinical and immunological activity and helps to improve life prognosis including the ineffectiveness of other biological drugs and basic anti-inflammatory drugs in this category of patients.*

**Key words:** immuno-inflammatory diseases, genetic engineering biological therapy, interleukin-6 $\alpha$  receptor blockers, tocilizumab, COVID-19