

# Эффективность терапии тоцилизумабом обострения системной красной волчанки. Описание случая и обзор литературы

Соловьев С.К.<sup>1</sup>, Меснянкина А.А.<sup>1</sup>, Каратеев Д.Е.<sup>1</sup>, Лучихина Е.Л.<sup>1</sup>, Сигидин Я.А.<sup>1</sup>, Асеева Е.А.<sup>1</sup>, Елонаков А.В.<sup>2</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Интерлейкин 6 (ИЛ6) — один из основных провоспалительных цитокинов, который, взаимодействуя с гепатоцитами, индуцирует синтез широкого спектра белков острой фазы воспаления. ИЛ6 играет важную роль в развитии и прогрессировании системной красной волчанки (СКВ), принимает участие в дифференцировке CD4/CD8 T-лимфоцитов, T-регуляторных клеток, продукции аутоантител B-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов. Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизованное антитело к рецепторам ИЛ6, которое нейтрализует плейотропные эффекты цитокина. Применение этого препарата при СКВ может обладать приемлемой эффективностью при высокой воспалительной активности, сопровождающейся лихорадкой, полиартритом, полисерозитом, поражением кожи и гемолитической анемией.

Нами продемонстрировано успешное применение ТЦЗ у пациентки с достоверным диагнозом СКВ высокой степени активности (SLEDAI-2K-11). Назначение препарата обосновывалось превалированием суставно-мышечной, конституциональной (лихорадка) патологии, высоким уровнем иммунологической активности (антитела к ДНК — 150 Ед/мл, антинуклеарный фактор — 1/1280 h, СРБ — 88). Благодаря такой терапии удалось достигнуть полного купирования лихорадки ко 2-му дню после первой инфузии ТЦЗ, уменьшения, а в последующем и полного купирования артритов, нормализации лабораторных показателей крови. ТЦЗ имеет удовлетворительный профиль безопасности и может рассматриваться как альтернативный метод терапии СКВ при недостаточном эффекте глюкокортикоидов, цитостатиков и ритуксимаба.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; тоцилизумаб; интерлейкин 6; терапия.

**Контакты:** Анна Александровна Меснянкина; [a.a.mesnyankina@gmail.com](mailto:a.a.mesnyankina@gmail.com)

**Для ссылки:** Соловьев СК, Меснянкина АА, Каратеев ДЕ и др. Эффективность терапии тоцилизумабом обострения системной красной волчанки. Описание случая и обзор литературы. Современная ревматология. 2017;11(3):85–90.

## Efficiency of tocilizumab therapy for an exacerbation of systemic lupus erythematosus: A case report and a review of literature

Solovyev S.K.<sup>1</sup>, Mesnyankina A.A.<sup>1</sup>, Karateev D.E.<sup>1</sup>, Luchikhina E.L.<sup>1</sup>, Sigidin Ya.A.<sup>1</sup>, Aseeva E.A.<sup>1</sup>, Elonakov A.V.<sup>2</sup>, Nasonov E.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>61/2, Shchepkin St., Moscow 129110

Interleukin-6 (IL-6) is one of the major proinflammatory cytokines, which, by interacting with hepatocytes, induces the synthesis of a broad spectrum of acute phase inflammatory proteins. IL-6 plays an important role in the development and progression of systemic lupus erythematosus (SLE), participates in the differentiation of CD4/CD8 regulatory T lymphocytes and in the production of autoantibodies by B lymphocytes, and increases the survival of plasmablasts. Tocilizumab (TCZ) is a humanized anti-IL-6 receptor antibody that neutralizes the pleiotropic effects of the cytokine. The use of this drug in SLE can have acceptable efficiency with the high inflammatory activity that is accompanied by fever, polyarthritis, polyserositis, skin lesions, and hemolytic anemia.

The authors demonstrated the successful use of TCZ in a female patient with a documented diagnosis of SLE with a high activity (SLEDAI-2K-11). The use of the drug was justified by the prevalence of musculoarticular, constitutional (fever) disease, a high immunological activity (anti-DNA antibodies, 150 IU/ml; antinuclear factor, 1/1280 h; CRP, 88). This therapy could achieve complete relief of fever at day 2 after the first infusion of TCZ, a reduction, and subsequently complete relief of arthritis and normalization of laboratory blood parameters. TCZ has a satisfactory safety profile and may be considered as an alternative treatment for SLE when glucocorticoids, cytostatic agents, and rituximab are ineffective.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; tocilizumab; interleukin-6; therapy.

**Contact:** Anna Aleksandrovna Mesnyankina; [a.a.mesnyankina@gmail.com](mailto:a.a.mesnyankina@gmail.com)

**For reference:** Solovyev SK, Mesnyankina AA, Karateev DE, et al. Efficiency of tocilizumab therapy for an exacerbation of systemic lupus erythematosus: A case report and a review of literature. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):85–90.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-85-90>

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизированное антитело к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6), которое нейтрализует плейотропные эффекты этого провоспалительного цитокина. Клинические испытания и реальная практика продемонстрировали высокую эффективность ТЦЗ при ревматоидном артрите (РА), болезни Кастлемана и ювенильном идиопатическом артрите [1]. Известно, что ИЛ6 также играет важную роль в патогенезе системной красной волчанки (СКВ). Так, было показано, что высокий уровень ИЛ6 ассоциирован с развитием гломерулонефрита у мышей линии NZB \* NZW F1 [2, 3], а применение антител к ИЛ6 блокирует развитие заболевания [4, 5]. В нескольких работах представлены обнадеживающие результаты терапии ТЦЗ у больных СКВ со средней степенью активности [6].

Приводим описание больной СКВ с полиартритом, высокой воспалительной активностью и выраженными нарушениями гуморального иммунитета, у которой лечение ТЦЗ оказалось эффективным (рис. 1–5).

**Пациентка В., 55 лет, в декабре 2012 г. развился полиартрит с поражением пястно-фаланговых и проксимально-межфаланговых суставов кистей, плечевых, коленных, локтевых суставов, в связи с чем была госпитализирована по месту жительства. Установлен диагноз ревматоидного артрита (РА), назначены диклофенак и метотрексат (МТ) 10 мг/нед.**

В январе 2013 г. пациентка была госпитализирована в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР). При поступлении сохранялись явления полиартрита проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов, положительный симптом сжатия кистей, стоп. Данные лабораторного обследования: СОЭ – 25 мм/ч, СРБ – 191 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) – 9,5 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 0,1 ЕД/мл, гемоглобин – 101 г/л, лейкоциты –  $4,7 \cdot 10^9$ /л. Установлен диагноз серонегативного РА, РФ-, АЦЦП-, полиартрит, ранняя стадия, активность 3 (DAS28 – 6,3), рентгенологическая стадия II, неэрозивный, функциональный класс III. В качестве базисного препарата продолжала принимать МТ (методжест) с эскалацией дозы 10–15–20 мг/нед, неоднократно проводились внутрисуставные введения дипроспана, однако без выраженного эффекта. В связи с недостаточной эффективностью терапии 7 и 22 февраля начата терапия адалимумабом (АДА) 40 мг подкожно. Амбулаторно продолжала получать инъекции МТ 20 мг/нед и АДА 40 мг 1 раз в 2 нед. На фоне лечения отметила улучшение самочувствия, уменьшение болевого синдрома.

После 9-й инъекции МТ появились эритематозные высыпания на коже верхних конечностей и в местах подкожного введения препарата, кровоизлияния на нижних конечностях. В апреле повторно госпитализирована в НИИР. При поступлении: эритематозные высыпания в указанных областях, артрит суставов кистей, энантема твердого неба, хейлит; СРБ – 42,2 мг/л, антинуклеарный фактор – АНФ (Her2) – 1/640 h + sp, антитела к ДНК (анти-ДНК) – 79,2 Ед/мл.

На основании данных обследования высказано мнение о волчаночно-подобной аллергической реакции, индуцированной лекарствами (кожный васкулит, поражение слизистых оболочек, высокий уровень анти-ДНК, АНФ). Было решено отменить МТ и АДА, проведен курс пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК) – солумедрол 500 мг № 6 (3000 мг суммарно) с по-

следующим назначением метипреда в дозе 16 мг/сут, плаквенила 200 мг/сут. Больная выписана в удовлетворительном состоянии, высыпания полностью купированы. 2 июля прием МТ возобновлен, к октябрю 2013 г. доза метипреда снижена до 1 таблетки в сутки. С мая 2013 г. по ноябрь 2014 г. отмечалась полная клиническая ремиссия.

11 ноября 2014 г. на фоне стабильной терапии (метипред 4 мг/сут, МТ 20 мг/нед) отмечено резкое ухудшение состояния: появление лихорадки, язвенного стоматита, артрита суставов кистей, что послужило поводом для госпитализации в НИИР. При поступлении обращали на себя внимание наличие артрита лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, болезненность плечевых, голеностопных суставов, выраженный болевой синдром, мышечная слабость, энантемы твердого неба, температура тела 39,8 °С. Передвижение ограничено палатой, больная с трудом обслуживала себя, нарастала слабость. В анализах: анти-ДНК – 150 Ед/мл, АНФ – 1/1280 h, СЗ – 0,88 г/л, С4 – 0,13 г/л, СРБ – 88 мг/л, РФ – 39,8 МЕ/мл, анти-Sm – 4,3 Ед/мл, RNP – 1,4 Ед/мл; антикардиолипиновые антитела (а-КЛ) IgG/IgM – 0,2/22,2, антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину (анти- $\beta_2$ -ГП) IgG/IgM – 0,1/8,4 Ед/мл, анемия, лейкопения ( $3,3 \cdot 10^9$ /л), СОЭ – 25 мм/ч, протеинурия – 0,2 г/сут. Установлен диагноз: системная красная волчанка, хронического течения, активность 3 (SLEDAI-2K – 11 баллов) с поражением суставов (артрит, артралгии), мышц (миалгии), слизистых оболочек (энантема твердого неба), конституциональные нарушения (лихорадка), иммунологические нарушения, АНФ+, согласно критериям SLICC 2012 г. С учетом характера течения заболевания с превалированием суставно-мышечной патологии и высоким уровнем воспалительной активности решено начать терапию генно-инженерным биологическим препаратом, 19 декабря 2014 г. назначен ТЦЗ 400 мг внутривенно капельно. На 2-е сутки после введения препарата наблюдались нормализация температуры тела, уменьшение боли в суставах, мышечной слабости, снижение лабораторных маркеров воспаления (СОЭ – 7 мм/ч, СРБ – 27,2 мг/л). Возобновлен прием плаквенила 400 мг/сут, увеличена доза метипреда до 12 мг/сут, продолжена терапия МТ в дозе 15 мг/нед. Выписана с улучшением.

19 января 2015 г. проведена вторая инфузия ТЦЗ: полное купирование суставного синдрома; СРБ – 37,9 мг/л, анти-ДНК – 27,6 Ед/мл, АНФ – 1/640 h, СЗ – 0,9 г/л, С4 – 0,19 г/л, РФ < 9,5. Третья инфузия ТЦЗ выполнена 5 марта: СРБ – 1,5 мг/л, анти-ДНК – 31,2 Ед/мл, АНФ – 1/1280 h, СЗ – 0,88 г/л, С4 – 0,13 г/л, РФ < 9,5. Доза метипреда уменьшена до 10 мг/сут.

В дальнейшем чувствовала себя удовлетворительно, клинических симптомов заболевания не отмечалось. В мае 2015 г. проведен контрольный анализ крови: СРБ – 11,4 мг/л, анти-ДНК – 16,8 Ед/мл, АНФ – 1/640 h, СЗ – 1,15 г/л, С4 – 0,24 г/л, РФ < 9,5, гемоглобин – 119 г/л, лейкоциты –  $4,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/ч, SLEDAI-2K – 0 баллов.

20 мая с целью поддержания ремиссии СКВ выполнена инфузия ритуксимаба (РТМ) 1000 мг с премедикацией солумедролом 500 мг. Пациентка продолжала прием метипреда 6 мг/сут, плаквенила 400 мг/сут, МТ 15 мг/нед. На фоне терапии осложнений, нежелательных явлений, а также клинико-лабораторной активности заболевания не наблюдалось, SLEDAI-2K – 0 баллов; пациентка чувствовала себя удовлетворительно.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

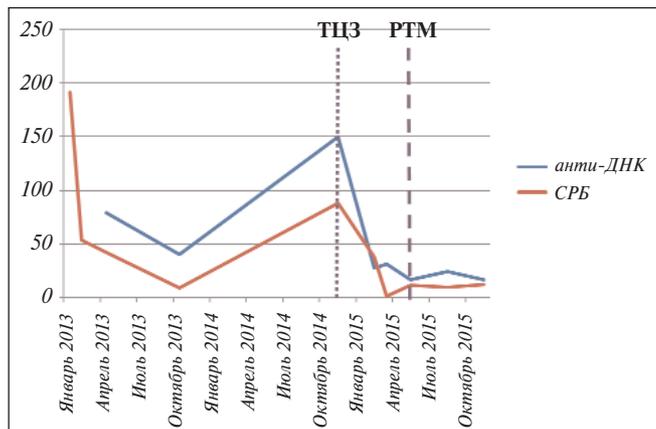


Рис. 1. Динамика уровня анти-ДНК и СРБ у пациентки В. на протяжении заболевания

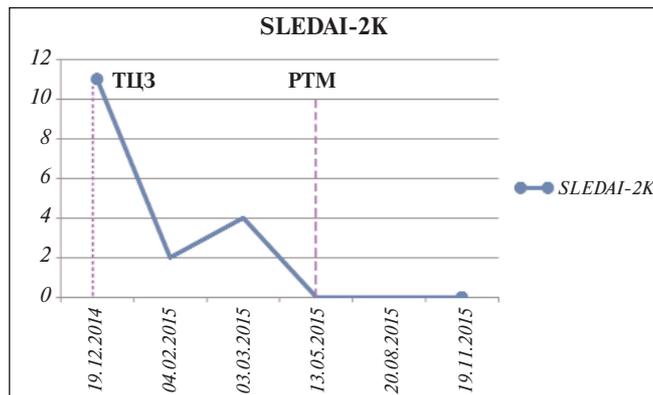


Рис. 2. Динамика активности заболевания (SLEDAI-2K) у пациентки В.

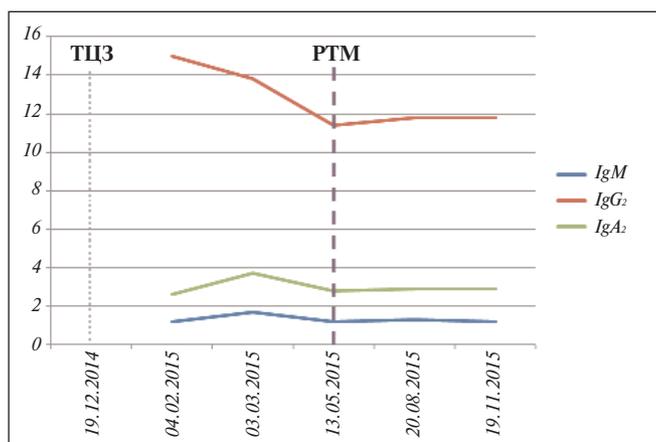


Рис. 3. Уровень иммуноглобулинов у пациентки В. на протяжении заболевания

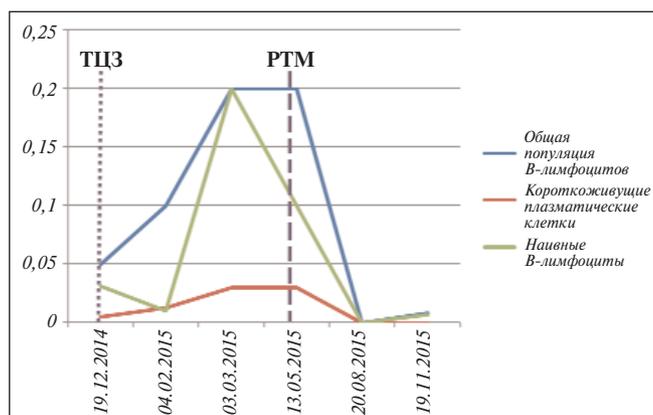


Рис. 4. Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентки В. на протяжении заболевания

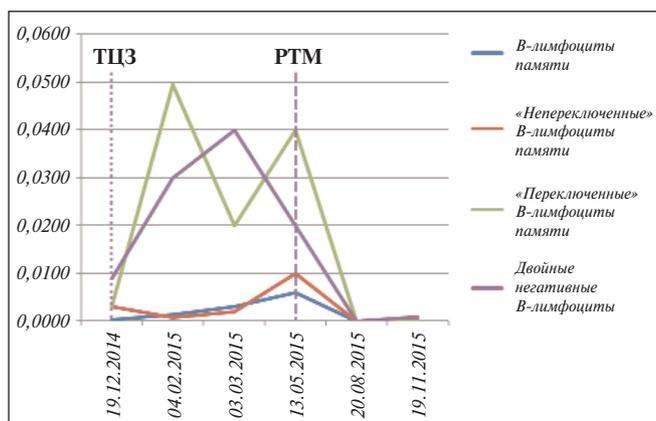


Рис. 5. Динамика субпопуляций В-лимфоцитов памяти у пациентки В. на протяжении заболевания

Больная остается под наблюдением в НИИР, после инфузии РТМ она посещала врача каждые 3 мес (2 контрольных визита). В настоящее время состояние удовлетворительное, отмечается клиническая ремиссия, продолжает прием плаквенила (200 мг/сут), снижена доза метипреда (до 2 мг/сут). Клинический диагноз 25 февраля 2016 г.: СКВ хронического течения, активность 0 (SLEDAI-2K – 0 баллов); в анамнезе – поражение суставов (артрит многих суставов, артралгии), ко-

жи (эритематозные высыпания, васкулит), мышц (миалгии), слизистых оболочек (энантема твердого нёба, хейлит), конституциональные (лихорадка до 39,5–40 °С), гематологические нарушения (лейкопения, анемия), иммунологическая активность (АНФ+, анти-ДНК, снижение уровня фракций компонента С3), индекс повреждения SLICC DI – 0.

Перед каждым введением ТЦЗ, а в последующем и РТМ, проводилось определение субпопуляций В-клеток методом многоцветной проточной цитофлуорометрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов.

На фоне терапии ТЦЗ ко 2–3-му месяцу отмечалось нарастание уровня субпопуляций В-лимфоцитов, преимущественно за счет наивных В-лимфоцитов, двойных негативных, «переклученных» В-лимфоцитов памяти и в меньшей степени короткоживущих плазматических клеток. После первых двух курсов наблюдалось некоторое снижение уровня «неперключенных» В-лимфоцитов памяти.

**ИЛ6 в патогенезе СКВ**

ИЛ6, состоящий из 184 аминокислот, был первоначально идентифицирован как фактор, стимулирующий В-лимфоциты (BSF-2), способствующий синтезу иммуноглобулинов активированными В-клетками [7]. ИЛ6 играет важную роль в иммунной системе, он участвует в дифференцировке CD4/CD8 Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, продук-

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

ции аутоантител В-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов [8]. ИЛ6 является одним из основных провоспалительных цитокинов, который, взаимодействуя с гепатоцитами, индуцирует синтез широкого спектра белков острой фазы воспаления: СРБ, амилоида (SSA), фибриногена, гипсидина,  $\alpha$ -антихимотрипсина, а также ингибирует экспрессию фибронектина, альбумина и ферритина [9, 10]. По некоторым данным, при СКВ отмечается повышенное содержание сывороточного ИЛ6 [11–14], что коррелирует с уровнями активности заболевания или анти-ДНК. Кроме того, нейтрализация ИЛ6 приводит к значительному снижению спонтанного синтеза иммуноглобулинов [13] и анти-ДНК [15]. Весьма любопытно, что у больных с волчаночным нефритом отмечается повышенная экскреция ИЛ6 с мочой, которая уменьшается после терапии циклофосфамидом [16, 17]. Заметная роль ИЛ6 в развитии иммуновоспалительных реакций, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний, предопределила применение у таких пациентов ТЦЗ — моноклонального антитела, ингибирующего трансмембранные и растворимые рецепторы ИЛ6 при СКВ.

**Применение ТЦЗ у больных СКВ**

В 2010 г. появилась первая публикация, посвященная оценке эффективности ТЦЗ при СКВ [18]. В этой работе были представлены предварительные данные открытого клинического исследования клинико-иммунологической эффективности ТЦЗ у 16 больных СКВ. ТЦЗ применяли в виде инфузий каждые 2 нед в течение 12 нед и продолжали эту терапию до 20 нед в дозах 2 мг/кг (у 4 больных), 4 мг/кг (у 6) и 8 мг/кг (у 6). В исследование были включены пациенты с достоверной СКВ по критериям ACR [18, 19], со средней степенью активности по SELENA-SLEDAI (от 4 до 15 баллов), с высоким уровнем анти-ДНК; у 7 пациентов был полиартрит, у 6 — эритема, у 5 — неактивный волчаночный нефрит. Ежедневная доза преднизолона не превышала 0,3 мг/кг в день.

Получены следующие результаты: в конечной точке исследования авторы выявили достоверное снижение активности по SLEDAI, число припухших суставов в целом в группе уменьшилось с 7,7 до 5,4 к 6-й неделе и до 1,1 в конце исследования, у 3 из 6 пациентов с поражением кожи исчезновение эритемы отмечено на 2–6-й неделе терапии, у 5 пациентов с поражением почек зафиксировано улучшение мочевого осадка к концу исследования. Уже после 1-й инфузии ТЦЗ наблюдалось значительное снижение уровня острофазовых маркеров воспаления (СРБ, СОЭ, фибриноген), статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) к 6-й и 14-й неделе. Существенной динамики уровня IgM и IgA не выявлено, в то же время уменьшение содержания IgG в конечной точке исследования было статистически достоверным. Уровень анти-ДНК достоверно снизился только в группе больных, получавших ТЦЗ в дозе 8 мг/кг. Интересные данные получены авторами при анализе влияния терапии ТЦЗ на иммунокомпетентные клетки: уровень лимфоцитов, а также Т- и В-лимфоцитов в периферической крови практически не изменялся на протяжении всего наблюдения, в то время как число CD38+++IgD-плазматических клеток было достоверно ниже в конце исследования по сравнению с исходным показателем [18, 20]. В целом терапия ТЦЗ хорошо переносилась. Среди побочных эффектов у пациентов всех групп отмечена дозозависимая нейтропения, не сопро-

вождавшаяся развитием инфекций, число нейтрофилов самостоятельно восстанавливалось к концу исследования. Инфекции верхних дыхательных путей и мочевого тракта возникли у 11 пациентов на протяжении 14 нед наблюдения, при необходимости они купировались применением антибиотиков и противовирусных препаратов и ни в одном случае не препятствовали терапии ТЦЗ.

У нашей пациентки первое обострение заболевания (апрель 2013 г.) было ассоциировано с применением АДА. Известно, что терапия ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) у больных СКВ может вызывать повышение уровня анти-ДНК, АНФ [20–22]. Более того, E. Sogho и соавт. [21] сообщили о развитии СКВ у 6 пациенток с РА и псориатическим артритом, леченных ингибиторами ФНО $\alpha$ . Авторы предполагают, что терапия ингибиторами ФНО $\alpha$  может приводить к некрозу клеток с высвобождением компонентов ядра, образованием антиядерных антител и развитию СКВ. В связи с этим представляет интерес наблюдение S. Adler и соавт. [23], описавших развитие СКВ у больного с грануломатозным полиангиитом после 7 инфузий инфликсимаба. Применение пульс-терапии 6-метилпреднизолоном и РТМ у этого пациента было эффективным, но недостаточно длительным, снижение дозы преднизолона приводило к рецидиву склерита и значительному повышению уровня СРБ и СОЭ. В данном случае инфузия ТЦЗ привела не только к быстрому купированию клинических проявлений (симметричный полиартрит, склерит, перикардит, эндокардит, миозит), нормализации уровня анти-ДНК, комплемента, СРБ и СОЭ, но и к развитию ремиссии длительно в 1 год.

K. Maeshima и соавт. [24] сообщили об успешном применении ТЦЗ у больной РА и СКВ (Overlap-syndrome). Авторы описывают 37-летнюю женщину с серопозитивным (РФ+, АЦЦП+) РА, у которой на фоне терапии преднизолоном и МТ развились клинические и лабораторные признаки СКВ (перикардит, нефрит, высокопозитивные АНФ, анти-ДНК и анти-Sm, гипокомплементемия, тромбоцитопения). Активность РА по DAS28 составляла 7,6 балла. В связи с высокой активностью заболевания пациентка получала пульс-терапию, преднизолон 50 мг/сут, инфузии циклофосфана с недостаточным и кратковременным эффектом. В связи с рецидивами полиартрита, тромбоцитопенией и высокой иммунологической активностью к терапии добавлены такролимус 2 мг/сут и ТЦЗ 400 мг/мес. Комбинированная терапия привела к быстрому и стойкому снижению активности заболевания: нормализации уровня анти-ДНК, уменьшению уровня АНФ, нормализации содержания тромбоцитов в периферической крови, стойкому купированию полиартрита (снижение DAS28 с 7,6 до 1,8 балла) и уменьшению ежедневной дозы преднизолона до минимальной. Наблюдение в течение 6 мес не выявило развития побочных эффектов на фоне ежедневного приема такролимуса в дозе 2 мг и ежемесячных инфузий ТЦЗ по 400 мг. Большой интерес представляют данные A. Iwai и соавт [25] об эффективности ТЦЗ при мультиорганной недостаточности. Авторы наблюдали пациентку с СКВ и синдромом Шёгрена с развитием гломерулонефрита, перикардита, артрита, эритемы, тромбоцитопении, с высокой иммунологической активностью (высокий уровень анти-ДНК, снижение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, поликлональная гипергаммаглобулинемия) и недостаточной эффектив-

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

ностью комбинированной терапии высокими дозами преднизолона (50–80 мг/сут), этанерцепта (50 мг/нед) и такролимуса (3 мг/сут), которая проявлялась сохраняющейся высокой лихорадкой, массивным выпотом в перикард и нарастающей протеинурией. Лабораторные исследования выявили лейкопению, высокий уровень ферритина и СРБ в сыворотке крови и высокое содержание ИЛ6 в перикардальном выпоте и сыворотке крови. После назначения ТЦЗ в дозе 8 мг/кг каждые 2 нед наблюдались быстрое исчезновение перикардита, полная нормализация уровня СРБ и ферритина, нормализация содержания анти-ДНК и повышение уровня комплемента. Терапия ТЦЗ была продолжена, а для купирования нефрита был добавлен циклофосфан. Всего пациентка получила 5 инфузий ТЦЗ и 3 инфузии циклофосфана. В последующие 6 мес состояние пациентки оставалось стабильно удовлетворительным, сохранялся нормальный уровень иммунологических показателей и маркеров воспаления. Обострения заболевания не отмечалось, доза преднизолона была снижена до 5 мг/сут.

Положительные результаты терапии ТЦЗ при развитии перикардита у больных СКВ имеют большое практическое значение в связи с недостаточной эффективностью даже высоких доз ГК [26]. Y. Minota и S. Kamata [27] приводят описание больной СКВ с рецидивирующим перикардитом, неэффективностью высоких доз преднизолона и такролимуса, неоднократным дренированием полости перикарда с введением в полость перикарда бетаметазона. До начала терапии ТЦЗ уровень ИЛ6 в перикардальной жидкости составлял 1160 пг/мл, в сыворотке крови – 6,1 пг/мл при норме <4 пг/мл. ТЦЗ был назначен в дозе 400 мг/мес. Уже через 1 мес отмечены значительное уменьшение жидкости в перикарде и улучшение лабораторных показателей активности, включая снижение уровня анти-ДНК. Терапия ТЦЗ была продолжена до 2,5 года, препарат вводили 1 раз в 5 нед в течение 19 мес, далее – 1 раз в 6, 7 и 8 нед. За время наблюдения не отмечалось рецидивов перикардита или иных проявлений активности СКВ, доза преднизолона была снижена с 15 до 5 мг/сут.

Другое не менее сложное для терапии проявление СКВ – рецидивирующее поражение кожи [28]. Эффективностью терапии ТЦЗ у больной СКВ с распространенным эритематозным поражением кожи и уртикарным васкулитом с неэффективностью высоких доз преднизолона и микофенолата мофетила (ММФ) была продемонстрирована A. Makol и со-

авт [29]. В этом наблюдении всего 2 инфузии ТЦЗ с интервалом в 1 мес способствовали практически полному исчезновению поражения кожи, нормализации температуры тела, снижению лабораторных показателей активности и дозы преднизолона до 5 мг/сут.

Практический интерес представляют данные F. Garcia-Hernandez и соавт. [30], сообщивших об эффективности ТЦЗ у больной СКВ и гемолитической анемией, рецидивирующей, несмотря на применение массивных доз ГК и РТМ. Назначение ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в месяц в комбинации с ММФ привело к нормализации уровня гемоглобина и ретикулоцитов уже через 1 мес после начала терапии. Продолжение терапии ТЦЗ в дозе от 4 до 8 мг/кг в месяц способствовало развитию стойкой ремиссии и снижению дозы ГК до минимальной.

Таким образом, ТЦЗ обладает приемлемой эффективностью при СКВ с высокой воспалительной активностью, сопровождающейся лихорадкой, полиартритом, полисерозитом, поражением кожи и гемолитической анемией. Применение ТЦЗ в стандартной дозе 8 мг/кг в месяц способствует быстрому купированию внепочечных проявлений СКВ, нормализации уровня СРБ, снижению ежедневной дозы преднизолона. Феномен снижения иммунологической активности СКВ, нормализация уровня анти-ДНК и повышение содержания фракций комплемента при СКВ требуют дальнейшего изучения, в частности возможного механизма блокирования функции антител-продуцирующих клеток. В этом отношении представляет интерес особая биологическая функция ИЛ6 (стимулирование заключительной фазы созревания В-лимфоцитов в плазматические клетки и как следствие – увеличение производства иммуноглобулинов и аутоантител) [31]. В нескольких исследованиях выявлена корреляция между повышением уровня ИЛ6, активностью СКВ и увеличением концентрации анти-ДНК [32, 33]. В дополнение к системным эффектам ИЛ6 может действовать локально, что подтверждается его присутствием в спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ЦНС (нейролюпус) [34]. ТЦЗ отличается удовлетворительным профилем безопасности и может рассматриваться как альтернативный метод терапии СКВ при недостаточном эффекте ГК, цитостатиков и РТМ. Роль и место ТЦЗ в рекомендациях по терапии СКВ должны быть уточнены в последующих открытых и контролируемых клинических исследованиях.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor anti-body, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett.* 2011 Dec 1;585(23):3699-709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023. Epub 2011 Mar 21.
2. Ryffel B, Car BD, Gunn H, et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW)F1 mice. *Am J Pathol.* 1994 May;144(5):927-37.
3. Finck BK, Chan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *J Clin Invest.* 1994 Aug;94(2):585-91.
4. Liang B, Gardner DB, Griswold DE, et al. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2006 Nov;119(3):296-305.
5. Mihara M, Takagi N, Takeda Y, Ohsugi Y. IL-6 receptor blockage inhib-its the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice. *Clin Exp Immunol.* 1998 Jun;112(3):397-402.
6. Aringer M, Smolen JS. Safety of off-label biologicals in systemic lupus ery-thematosus. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Feb;14(2):243-51. doi: 10.1517/14740338.2015.986455. Epub 2014 Dec 6.
7. Kishimoto T, Hirano T. Molecular regulation of B lymphocyte response. *Annu Rev Immunol.* 1988;6:485-512.
8. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):21-9. doi: 10.1093/intimm/dxu081. Epub 2014 Aug 20.
9. Gauldie J, Richards C, Harnish D, et al. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987 Oct;84(20):7251-5.
10. Andus T, Geiger T, Hirano T, et al. Recombinant human B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IFN-beta 2) regulates beta-fibrinogen and albumin mRNA levels in Fao-9 cells. *FEBS Lett.* 1987 Aug 31;221(1):18-22.

11. Chun HY, Chung JW, Kim HA, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007 Sep;27(5):461-6. Epub 2007 Jun 21.
12. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Sep-Oct;18(5):565-70.
13. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991 Jul 1; 147(1):117-23.
14. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996 Dec;5(6): 571-5.
15. Klashman DJ, Martin RA, Martinez-Maza O, Stevens RH. In vitro regulation of B cell differentiation by interleukin-6 and soluble CD23 in systemic lupus erythematosus B cell subpopulations and antigen-induced normal B cells. *Arthritis Rheum*. 1991 Mar;34(3):276-86.
16. Iwano M, Dohi K, Hirata E, et al. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 1993 Jul; 40(1):16-21.
17. Tsai CY, Wu TH, Yu CL, et al. Increased excretions of beta<sub>2</sub>-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron*. 2000 Jul;85(3):207-14.
18. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in Systemic Lupus Erythematosus – Safety, Preliminary Efficacy, and Impact on Circulating Plasma Cells. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2): 542-52. doi: 10.1002/art.27221.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep; 40(9):1725.
20. Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, et al. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):118-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201310. Epub 2012 Aug 2.
21. Soforo E, Baumgartner M, Francis L, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):204-5. doi: 10.3899/jrheum.081312.
22. Zhu LJ, Yang X, Yu XQ. Anti-TNF-alpha therapies in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:465898. doi: 10.1155/2010/465898. Epub 2010 Jun 22.
23. 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 Apr;131(4):1235-7, 1237.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.034. Epub 2012 Nov 13.
24. Maeshima K, Ishii K, Torigoe M, et al. Successful tocilizumab and tacrolimus treatment in a patient with rheumatoid arthritis complicated by systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 Aug;21(9): 1003-6. doi: 10.1177/0961203312441046. Epub 2012 Mar 20.
25. Iwai A, Naniwa T, Tamechika S, Maeda S. Short-term add-on tocilizumab and intravenous cyclophosphamide exhibited a remission-inducing effect in a patient with systemic lupus erythematosus with refractory multiorgan involvements including massive pericarditis and glomerulonephritis. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):529-532. doi: 10.3109/14397595.2014.990409. Epub 2014 Dec 30.
26. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*. 1999 Mar;74(3):275-84.
27. Minota Y, Kamata S. Successful treatment of massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus with tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2012 Dec 21;2012. pii: bcr2012007834. doi: 10.1136/bcr-2012-007834.
28. Callen JP. Management of skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Apr;16(2):245-64.
29. Makol A, Gibson LE, Michet CJ. Successful use of interleukin 6 antagonist tocilizumab in a patient with refractory cutaneous lupus and urticarial vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Mar;18(2):92-5. doi: 10.1097/RHU.0b013e31823ecd73.
30. Garcia-Hernandez FJ, Gonzalez-Leon R, Castillo-Palma MJ, et al. Tocilizumab for treating refractory haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10): 1918-9. Epub 2012 Apr 17.
31. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(5):339-43.
32. Cavalcanti A, Santos R, Mesquita Z, et al. Cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional and longitudinal study. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Apr 3;50(4):e5738. doi: 10.1590/1414-431X20175738.
33. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine*. 2015 Apr;72(2):146-53. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.027. Epub 2015 Jan 31.
34. Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, et al; NPSLE Research Subcommittee. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2009 Nov;28(11):1319-23. doi: 10.1007/s10067-009-1226-8. Epub 2009 Jul 12.

Поступила 15.05.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.