

Опыт эффективного использования ингибиторов интерлейкина 6 у больных анкилозирующим спондилитом со вторичным амилоидозом

Эрдес Ш.Ф., Румянцева Д.Г., Агафонова Е.М., Урумова М.М.,
Старкова А.С., Красненко С.О.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ6) тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумумаба при анкилозирующем спондилите (АС), показана их неэффективность. Однако имеются многочисленные данные о том, что ИЛ6 активно участвует в патогенезе данного заболевания. Кроме того, установлена эффективность иИЛ6 у пациентов со вторичным АА-амилоидозом.

Цель исследования — проанализировать результаты назначения ТЦЗ при АС, осложненном вторичным АА-амилоидозом.

Пациенты и методы. В анализ включено 6 больных АС со вторичным АА-амилоидозом. Все пациенты были мужского пола, позитивные по HLA-B27. Средний возраст больных составил $44 \pm 9,2$ года, средний возраст дебюта болезни — $16,3 \pm 7,9$ года, средняя длительность АС — $26,0 \pm 7,5$ года. Все 6 пациентов имели гистологически подтвержденный вторичный АА-амилоидоз: у всех отмечалось поражение почек, у 5 — также поражение желудочно-кишечного тракта и у 2 — сердца. В качестве первого биологического препарата ТЦЗ был назначен 2 больным, а 4 пациента ранее уже получали один или более ингибитор фактора некроза опухоли α . Средняя длительность лечения ТЦЗ составила $27,6 [3,0; 36,0]$ мес.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии ТЦЗ значительно снизился как уровень СРБ ($M \pm \sigma$): с $81,1 \pm 74,5$ до $1,2 \pm 0,8$ мг/л ($p < 0,05$) и суточной протеинурии (Ме [25-й; 75-й перцентили]): с $1,8 [1,0; 2,1]$ до $0,2 [0,1; 0,3]$ г/сут ($p < 0,05$), так и индексы активности АС — BASDAI ($M \pm \sigma$): с $6,2 \pm 1,6$ до $3,3 \pm 0,9$ ($p < 0,05$); ASDAS-СРБ ($M \pm \sigma$) с $4,6 \pm 1,1$ до $2,04 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Положительная динамика отмечена и в отношении уменьшения числа больных с воспалительной болью в спине, артритами и кокситом. Описан клинический случай применения ТЦЗ с развитием клинико-лабораторной ремиссии АС.

Заключение. Представленные данные показывают, что в определенных клинических ситуациях иИЛ6 могут быть высокоэффективны при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; вторичный АА-амилоидоз; ингибиторы ИЛ6; тоцилизумаб.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Агафонова ЕМ и др. Опыт эффективного использования ингибиторов интерлейкина 6 у больных анкилозирующим спондилитом со вторичным амилоидозом. Современная ревматология. 2021;15(4):38–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-38-42

A case of effective use of interleukin 6 inhibitors in patients with ankylosing spondylitis with secondary amyloidosis

***Erdes Sh.F., Rumyantseva D.G., Agafonova E.M., Urumova M.M.,
Starkova A.S., Krasnenko S.O.***

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Ineffectiveness of interleukin 6 inhibitors (iIL6), tocilizumab (TCZ) and sarilimumab in ankylosing spondylitis (AS) was shown in randomized clinical trials. However, there is ample evidence that IL6 is actively involved in the pathogenesis of this disease. In addition, the efficacy of iIL6 in patients with secondary AA-amyloidosis was established.

Objective: to analyze the results of TCZ administration in AS, complicated by secondary AA-amyloidosis.

Patients and methods. The analysis included 6 patients with AS with secondary AA-amyloidosis. All patients were HLA-B27 positive male. The average age of patients was 44 ± 9.2 years, the average age of the disease onset was 16.3 ± 7.9 years, the average duration of AS was 26.0 ± 7.5 years. All 6 patients had pathomorphologic confirmed secondary AA-amyloidosis: all had kidney affection, 5 patients also had gastrointestinal tract affection and 2 had heart affection. As a first biological drug TCZ was prescribed in 2 patients, and 4 patients had previously received one or more inhibitors of tumor necrosis factor α . The average duration of TCZ treatment was $27.6 [3.0; 36.0]$ months

Results and discussion. During TCZ therapy, the level of CRP ($M \pm \sigma$) significantly decreased: from 81.1 ± 74.5 to 1.2 ± 0.8 mg/L ($p < 0.05$), as well as daily proteinuria (Me [25th ; 75th percentile]): from $1.8 [1.0; 2.1]$ to $0.2 [0.1; 0.3]$ g/day ($p < 0.05$) and AS activity indices — BASDAI ($M \pm \sigma$): from 6.2 ± 1.6 to 3.3 ± 0.9 ($p < 0.05$); ASDAS-CRP ($M \pm \sigma$) from 4.6 ± 1.1 to 2.04 ± 0.7 ($p < 0.05$). Positive dynamics was also noted in relation to a decrease in the number of patients with inflammatory back pain, arthritis and coxitis. A case of clinical and laboratory remission of AS on TCZ treatment is described.

Conclusion. The presented data show that in certain clinical situations *iIL6* can be highly effective in AS.

Key words: ankylosing spondylitis; secondary AA-amyloidosis; *IL6* inhibitors; tocilizumab.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Erdes ShF, Rumyantseva DG, Agafonova EM, et al. A case of effective use of interleukin 6 inhibitors in patients with ankylosing spondylitis with secondary amyloidosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):38–42.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-38-42

Анкилозирующий спондилит (АС), входящий в группу аксиальных спондилоартритов, является тяжелым аутовоспалительным заболеванием, быстро приводящим к инвалидности, в первую очередь у лиц молодого возраста. Хотя причина развития АС неизвестна, предполагается, что пути, включающие интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ17, фактор некроза опухоли α (ФНО α), трансформирующий фактор роста β 1, макрофагальный колониестимулирующий фактор, сосудистый эндотелиальный фактор роста и растворимый рецептор ИЛ22, вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование заболевания [1, 2]. Кроме того, была показана взаимосвязь между уровнями данных цитокинов и активностью АС.

ИЛ6 – плейотропный цитокин, участвующий как в про-, так и в противовоспалительных реакциях, метаболическом контроле, костном метаболизме, регенерации и нервных процессах и играющий заметную роль в модуляции и росте различных злокачественных новообразований [3]. ИЛ6 также проявляет гомеостатические и противовоспалительные свойства при воспалении, связанном с ожирением и физической нагрузкой [4]. ИЛ6 секретируется многими типами клеток, но основными его источниками являются моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. В то же время при стимуляции Т- и В-клеток, остеобластов и адипоцитов также вырабатывается значительное количество этого цитокина [5, 6]. Известно, что повышенный уровень ИЛ6 определяется при ряде ревматических заболеваний (РЗ), в том числе при АС [7], а избыточная экспрессия и аномальная активация его сигнальных путей служат индикатором агрессивного течения болезни [8]. Таким образом, имеются теоретические предпосылки для изучения эффективности ингибирования ИЛ6 у больных с АС.

В настоящее время в клинической практике для лечения РЗ, в первую очередь ревматоидного артрита (РА), используется три ингибитора ИЛ6 (иИЛ6) – тоцилизумаб (ТЦЗ), сарилумаб и олокизумаб. ТЦЗ представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ6, селективно связывающееся как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ6 и подавляющее их [9]. Сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ6 α . Оба препарата разрабатывались для терапии РА и показали хорошие клинические результаты [10]. Последним из зарегистрированных иИЛ6 стал олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывающееся с человеческим ИЛ6.

В развитии хронического воспаления при АС была доказана роль не только ФНО α , но и ИЛ6. В связи с этим после успешного применения иИЛ6 при РА [11] были приняты попытки их использования при АС. Однако уже первое небольшое исследование, включавшее 5 больных [12], показало неэффективность иИЛ6 при АС, что в дальнейшем было подтверждено и результатами полномасштабных клинических исследований ТЦЗ (BUILDER-1 и

BUILDER-2) [13]. В этих исследованиях участвовало более 300 больных, из которых 204 получали ТЦЗ в дозе 4 или 8 мг/кг и 102 – плацебо. На 12-й неделе достигли ответа по критериям ASAS20 (Assessment in Ankylosing Spondylitis Response Criteria) 37,3% пациентов в группе активного лечения и в 27,5% группе плацебо. Анализ ответа по ASAS40 выявил преимущество плацебо перед ТЦЗ: 19,6 и 11,8% больных соответственно достигли данной конечной точки. Вследствие отсутствия эффективности дальнейшие исследования ТЦЗ при АС были прекращены.

Схожие результаты были получены при применении сарилумаба в исследовании ALIGN [14]. Во второй фазе этого исследования, в которой проверялась эффективность разных доз и схем его введения более чем у 500 больных АС, клиническая эффективность сарилумаба не подтверждена и изучение препарата при данном заболевании было остановлено.

В то же время ТЦЗ высокоэффективен не только при РА [10], но и при полиартикулярном и/или системном ювенильном артрите, гигантоклеточном артериите и др. Помимо этого, в последнее время появляется все больше сообщений об эффективности ТЦЗ при вторичном АА-амилоидозе у больных с семейной средиземноморской лихорадкой [15, 16], что вполне ожидаемо с учетом биологических действий ИЛ6, которые вызывают стимуляцию острофазового ответа, приводящего к повышению синтеза СРБ и сывороточного А-амилоида [17]. Поэтому можно предположить, что при тяжелом течении АС, в первую очередь сопровождающемся таким грозным осложнением, как вторичный АА-амилоидоз, применение иИЛ6 может быть эффективным.

Цель исследования – проанализировать результаты назначения ТЦЗ при АС, осложненном вторичным АА-амилоидозом.

Пациенты и методы. В анализ были включены больные АС, соответствовавшие модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), находившиеся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), которые имели гистологически подтвержденный диагноз вторичного АА-амилоидоза.

Учитывая, что ТЦЗ при АС используется off label, все больные перед его назначением подписывали информированное согласие и проходили специальную комиссию по назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), состоящую из ведущих специалистов с опытом их использования.

Было отобрано 6 пациентов мужского пола с АС, позитивных по HLA-B27. Средний возраст больных составил 44 \pm 9,2 (34–56) года, средний возраст дебюта заболевания – 16,3 \pm 7,9 года, средняя длительность АС – 26,0 \pm 7,5 года. Во всех случаях был выявлен вторичный АА-амилоидоз почек, в 5 – также поражение кишечника и в 2 – сердца.

ТЦЗ назначали по схеме: 8 мг/кг внутривенно (в/в) капельно 1 раз в 4 нед. Большинство (66,7%) пациентов уже

Основные клинические и лабораторные показатели пациентов до и на фоне терапии ТЦЗ
The main clinical and laboratory parameters of patients before and during TCZ therapy

Показатель	До терапии ТЦЗ	На фоне терапии ТЦЗ	p
СРБ, мг/л, M±σ [min; max]	81,1±74,5 [15,6; 201,0]	1,2±0,8 [0,15; 2,0]	<0,05
Суточная протеинурия, г/сут, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,8 [1,0; 2,1]	0,2 [0,1; 0,3]	<0,05
BASDAI, M±σ [min; max]	6,2±1,6 [4,4; 8,8]	3,3±0,9 [2,2; 4,6]	<0,05
ASDAS-СРБ, M±σ [min; max]	4,6±1,1 [3,2; 6,4]	2,04±0,7 [1,4; 3,2]	<0,05
ВБС, n (%)	6 (100)	2 (33,3)	<0,05
Артрит, n (%)	6 (100)	1 (16,6)	<0,05
Коксит, n (%)	6 (100)	2 (33,3)	<0,05
Энтезит, n (%)	3 (50)	2 (33,3)	>0,05

имели предшествующий опыт лечения одним или более ингибитором ФНОα (иФНОα), у 2 больных ТЦЗ был первым ГИБП. Медиана длительности терапии ТЦЗ (Me [25-й; 75-й перцентили]) составила 27,6 [3,0; 36,0] мес. Продолжают лечение ТЦЗ в настоящее время 5 (83,4%) пациентов, 1 больной переведен на иФНОα в связи с недостаточной эффективностью ТЦЗ.

Результаты. В таблице представлена клиничко-лабораторная характеристика пациентов на момент инициации терапии ТЦЗ и во время последней госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой. Как можно видеть, на фоне лечения ТЦЗ значимо снизились как уровень СРБ и суточной протеинурии, так и индексы активности АС BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ). Положительная динамика отмечена и в отношении уменьшения числа больных с воспалительной болью в спине (ВБС), артритами и кокситом.

Ниже представлено клиническое наблюдение АС со вторичным АА-амилоидозом, в котором на фоне терапии ТЦЗ достигнута клиничко-лабораторная ремиссия заболевания.

Пациент А., 35 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с 2014 г. с диагнозом: анкилозирующий спондилит, HLA-B27 позитивный, с ювенильным началом, поздняя стадия, с внеаксиальными проявлениями (артрит, коксит и энтезит в анамнезе), низкая активность. Вторичный АА-амилоидоз с поражением почек, сердца. Функциональный класс 3. Последняя госпитализация – в декабре 2019 г.

Дебют заболевания в возрасте 7 лет (1991 г.) с артритов коленных и локтевых суставов. Наблюдался по месту жительства с диагнозом «ювенильный артрит», в связи с чем длительно принимал различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гидроксихлорохин, метотрексат и сульфасалазин, но без стойкого клинического эффекта. С 15 лет (1999 г.) – ВБС в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, утренняя скованность в позвоночнике. При обследовании выявлено повышение СОЭ до 50 мм/ч. По месту жительства установлен диагноз АС, неоднократно проходил лечение в ревматологическом отделении. Получал НПВП, метилпреднизолон 8 мг/сут, внутрисуставные инъекции дипроспана. В 25 лет (2009 г.) при очередном обследовании обнаружены анкилозы крестцово-подвздошных и дугоотрост-

чатых суставов шейного отдела позвоночника. В 2012 г. впервые выявлена суточная протеинурия до 1,2 г/л на фоне сохраняющегося высокого уровня СОЭ (40 мм/ч). В связи с высокой активностью заболевания и неэффективностью предшествующей терапии доза глюкокортикоидов (ГК) была увеличена до 24 мг/сут. Наблюдался положительный эффект в виде снижения клиничко-лабораторной активности заболевания. Ухудшение состояния с 2014 г, когда увеличилась интенсивность ВБС и боли в области тазобедренных суставов (ТБС), появилась нарастающая общая слабость на фоне снижения аппетита, с потерей веса на 16 кг за 3 мес. При обследовании в анализах крови выявлялись: СОЭ – 66 мм/ч, суточная протеинурия – 1,84 г/л. При компьютерной томографии органов грудной клетки диагностированы гидроторакс и гидроперикард, которые были расценены как осложнения основного заболевания.

В феврале 2015 г. в связи с высокой клиничко-лабораторной активностью АС по месту жительства иницирована терапия иФНОα адалимумабом (АДА) в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Однако клиничко-лабораторная активность оставалась высокой, наблюдалось нарастание нефротического синдрома с увеличением суточной протеинурии до 12 г/л. В биоптатах двенадцатиперстной кишки были обнаружены массы амилоида.

В июне 2015 г. госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой. Учитывая неэффективность проводимой терапии АДА, высокую клиничко-лабораторную активность АС, наличие вторичного АА-амилоидоза с поражением почек, сопровождающимся прогрессирующим снижением их функции, была начата терапия иИЛ6 ТЦЗ в дозе 8 мг/кг (480 мг) в/в капельно. На фоне терапии в течение последующих 6 мес протеинурия снизилась до 1,9 г/л, но сохранялись артриты коленного и локтевого суставов. В 2016 г была проведена артроскопическая синовэктомия левого коленного сустава с хорошим клиническим эффектом. По настоящее время (последняя госпитализация в НИИР им. В.А. Насоновой – в декабре 2019 г.) пациенту ежемесячно проводятся введения ТЦЗ 480 мг с положительным эффектом: купирование артритов, ВБС, боли в ТБС и энтезитов, значительное уменьшение суточной протеинурии до 0,1 г/л, снижение острофазовых показателей воспаления (СОЭ до 18 мм/ч, СРБ до 0,7 мг/л).

Таким образом, на фоне терапии ТЦЗ у больного была достигнута клиничко-лабораторная ремиссия заболевания.

Обсуждение. Важную роль в патогенезе АС, помимо генетической предрасположенности, играет иммунная дисрегуляция, сопровождающаяся избыточной экспрессией ряда провоспалительных цитокинов. Повышение уровня ИЛ6 обнаруживается в сыворотке крови пациентов с АС и связано с активностью заболевания [18–20]. Ранее было показано, что лечение иФНО α снижало уровень ИЛ6 у больных АС и это снижение коррелировало с уменьшением активности заболевания [21, 22]. Поэтому можно предположить, что применение ТЦЗ при АС должно сопровождаться уменьшением лабораторной, а за ней и клинической активности заболевания.

Первое упоминание об использовании иИЛ6 в терапии АС относится к концу прошлого века [23]. В дальнейшем были представлены описания единичных случаев применения данного лечения при спондилоартритах с положительным эффектом [24–29]. Предполагают, что ТЦЗ может быть эффективным у больных АС, которые рефрактерны к иФНО α и имеют высокий уровень СРБ. При этом все пациенты, как и в описанной нами серии наблюдений, были позитивны по HLA-B27. Однако в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [13, 14] эффективность иИЛ6 при АС не доказана, тем не менее биологический эффект блокирования ИЛ6 в обоих исследованиях был достигнут, так как на фоне лечения отмечалось значимое снижение уровня СРБ. Вопрос об отсутствии положительной клинической динамики, а также об уменьшении воспаления, визуализируемого при помощи сонографии или магнитно-резонансной томографии, на фоне терапии иИЛ6 при АС остается открытым. По-видимому, воспаление, развивающееся при данном заболевании, не опосредовано ИЛ6, хотя и связано с ним.

Положительный эффект ТЦЗ при АА-амилоидозе обусловлен блокадой ИЛ6, который значительно подавляет синтез воспалительных белков, таких как СРБ и сывороточный амилоид в печени [30]. С внедрением ГИБП вторичный АА-амилоидоз стал довольно редким осложнением РЗ, поэ-

тому данные об эффективности иИЛ6 при этом состоянии малочисленны и в основном касаются результатов успешного лечения вторичного АА-амилоидоза у пациентов с РА и средиземноморской лихорадкой [31]. В представленной нами серии случаев АС, отягощенного АА-амилоидозом, на фоне терапии ТЦЗ, помимо стабилизации функции почек, произошло значимое снижение уровня СРБ, что играет важную роль в прогнозе заболевания. Индексы активности заболевания BASDAI и ASDAS-СРБ также снизились, что подтверждает определенную связь ИЛ6 с активностью АС.

Описанный клинический случай демонстрирует тяжелое течение АС, начавшегося в детском возрасте, с вовлечением периферических суставов и энтезисов, быстрым прогрессированием структурных изменений в позвоночнике и относительно ранним развитием АА-амилоидоза. Особый интерес вызывают отсутствие эффекта в отношении клинической и лабораторной активности АС, а также прогрессирование почечной патологии на фоне лечения иФНО α . В то же время терапия иИЛ6 привела к быстрой стабилизации показателей функции почек, снижению уровня острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ) и исчезновению клинических проявлений заболевания (ВБС, артриты, энтезит и коксит). Достигнутый эффект сохраняется уже 5 лет. Сходные единичные случаи были описаны J.D. Cohen и соавт. (2011) [28] и M. Merashli и соавт. (2016) [32], которые предположили, что при тяжелом АС, рефрактерном к иФНО α , хороший клинический ответ можно получить при терапии ТЦЗ.

Заключение. Таким образом, несмотря на отрицательные результаты, полученные в РКИ, иИЛ6 в определенных клинических ситуациях, в первую очередь при неэффективности иФНО α , высоком уровне СРБ и развитии вторичного АА-амилоидоза, могут быть высокоэффективными. Целесообразно продолжить регистрацию клинических наблюдений, в которых пациенты с тяжелым течением АС получают иИЛ6 вне зарегистрированных показаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Limon-Camacho L, Vargas-Rojas MI, VazquezMellado J, et al. In vivo peripheral blood proinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):830-5. doi: 10.3899/jrheum.110862. Epub 2012 Feb 15.
2. Matthey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 28;14(3):R127. doi: 10.1186/ar3857.
3. Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. Interleukin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium. *J Biol Chem*. 2011 Sep 9;286(36):31263-71. doi: 10.1074/jbc.M111.238147. Epub 2011 Jul 19.
4. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010 Jul;40(7):1830-5. doi: 10.1002/eji.201040391.
5. Chalaris A, Garbers C, Rabe B, et al. The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer. *Eur J Cell Biol*. Jun-Jul 2011;90(6-7):484-94. doi: 10.1016/j.ejcb.2010.10.007. Epub 2010 Dec 8.
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition – new possibilities of pharmacotherapy of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(4):416-27. (In Russ.)].
7. Londono J, Romero-Sanchez MC, Torres VG, et al. The association between serum levels of potential biomarkers with the presence of factors related to the clinical activity and poor prognosis in spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Aug;52(4):536-44.
8. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*. 2011 Sep;121(9):3375-83. doi: 10.1172/JCI157158. Epub 2011 Sep 1.
9. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6: All the Way to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1227-36. doi: 10.7150/ijbs.4666. Epub 2012 Oct 24.
10. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTIMON study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5.
11. Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2011;(6):46-56. [Nasonov EL. The use of tocilizumab in rheumatoid arthritis: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(6):46-56. (In Russ.)].
12. Gossec L, Del Castillo-Pinol N, Roux C, Dougados M. Lack of efficacy of tocilizumab in severe axial refractory spondyloarthritis: a report of 5 patients. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2012;30(5):805. Epub 2012 Oct 17.

13. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):95-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203559. Epub 2013 Jun 13.
14. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1051-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204963. Epub 2014 Feb 18.
15. Ugurlu S, Hacıoğlu A, Adibnia Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 May 30;12(1):105. doi: 10.1186/s13023-017-0642-0.
16. Yilmaz S, Tekgöz E, Cinar M. Recurrence of proteinuria after cessation of tocilizumab in patients with AA amyloidosis secondary to FME. *Eur J Rheumatol*. 2018 Dec; 5(4):278-80. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17183. Epub 2018 Jul 20.
17. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(6):590-9.
- [Nasonov EL, Lila AM. Interleukin 6 inhibition in immuno-inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017; 55(6):590-9. (In Russ.)].
18. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, et al. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:425-6.
19. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*. 1994 Oct;33(10):927-31. doi: 10.1093/rheumatology/33.10.927.
20. Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb;26(2):211-5. doi: 10.1007/s10067-006-0283-5. Epub 2006 Apr 1.
21. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):511-7. doi: 10.1136/ard.2007.071605. Epub 2007 Jul 20.
22. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):175-82. doi: 10.1136/ard.2007.084426. Epub 2008 May 21.
23. Wendling D, Racadot E, Toussiroit E, Wijdenes J. Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy. *Br J Rheumatol*. 1996 Dec;35(12):1330. doi: 10.1093/rheumatology/35.12.1330.
24. Henes JC, Horger M, Guenaydin I, et al. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2217-8. doi: 10.1136/ard.2009.126706. Epub 2010 Jun 4.
25. Wendling D, Bossert M, Prati C. Short-term effect of IL-6 inhibition in spondylarthritis. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77(6):624-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.011. Epub 2010 Oct 23.
26. Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, Gabay C. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77(6):625-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.08.004. Epub 2010 Sep 20.
27. Shima Y, Tomita T, Ishii T, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2011 Aug;21(4):436-9. doi: 10.1007/s10165-011-0416-9. Epub 2011 Feb 9.
28. Cohen JD, Ferreira R, Jorgensen C. Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1527. doi: 10.3899/jrheum.110265.
29. Koumakis E, Feydy A, Kahan A, Allanore Y. Interleukin 6 Blockade in Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2012 May;39(5):1097-8; author reply 1098. doi: 10.3899/jrheum.110955.
30. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun; 50(6):1761-9. doi: 10.1002/art.20303.
31. Courties A, Grateau G, Philippe P, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid*. 2015;22(2):84-92. doi: 10.3109/13506129.2014.1002031. Epub 2015 Jan 14.
32. Merashli M, De Marco G, Podgorski M, et al. Evidence of response to IL-6 inhibition in some cases of refractory spondyloarthritis associated peripheral synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1418-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209275. Epub 2016 Apr 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
16.03.2021/6.06.2021/8.06.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках поисковой научной темы НИОКР №АААА А20-120041390035-8. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has been conducted within scientific practical-research topic №АААА А20-120041390035-8. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>
Агафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>
Уримова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>
Старкова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>
Красненко С.О. <https://orcid.org/0000-0002-4505-0162>