

Опыт применения олокизумаба у пациентов с воспалительным фенотипом остеоартрита

Лила А.М.^{1,2}, Алексеева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Шарапова Е.П.¹,
Стребкова Е.А.¹, Савушкина Н.М.¹, Хальметова А.Р.¹, Нестеренко В.А.¹,
Авдеева А.С.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Диатроптов М.Е.¹, Алексеева О.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения олокизумаба (ОКЗ) у больных остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) с синовитом, постоянной болью и неэффективностью предшествующей консервативной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 15 пациентов с ОА КС II–III стадии, соответствовавших критериям АСР, у которых отмечались боль ≥ 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), синовит и неэффективность терапии. Возраст пациентов варьировался от 54 до 75 лет, длительность заболевания – от 1 года до 23 лет. Длительность исследования составила 12 нед, в течение которых пациенты получили 3 подкожные инъекции ОКЗ в дозе 64 мг.

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли по ВАШ; индексов WOMAC и KOOS; значений опросников невропатической боли DN4 и качества жизни EQ-5D. Дополнительно учитывали общую оценку состояния здоровья пациента (ОСЗП) по ВАШ, оценку эффективности лечения врачом и пациентом, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП). Всем пациентам проводилось лабораторное обследование.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии отмечены выраженное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, статистически значимое улучшение индексов KOOS и WOMAC ($p < 0,05$), качества жизни по опроснику EQ-5D и ОСЗП. Пациенты и врачи высоко оценили результаты лечения: улучшение и значительное улучшение зарегистрировано в 92,3% случаев. У 4 больных выявлены неблагоприятные явления, что в 2 случаях послужило поводом для отмены ОКЗ и прекращения участия в исследовании. На фоне лечения ОКЗ наблюдались статистически значимое снижение уровня СРБ и СОЭ, повышение концентрации интерлейкина 6 ($p = 0,003$), СОМР ($p = 0,03$) и PIIIP ($p = 0,01$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значимом симптоматическом и противовоспалительном эффекте ОКЗ у пациентов с воспалительным фенотипом ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; воспалительный фенотип; интерлейкин 6; олокизумаб.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шарапова ЕП, Стребкова ЕА, Савушкина НМ, Хальметова АР, Нестеренко ВА, Авдеева АС, Самаркина ЕЮ, Диатроптов МЕ, Алексеева ОГ. Опыт применения олокизумаба у пациентов с воспалительным фенотипом остеоартрита. Современная ревматология. 2024;18(3):14–24. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-14-24

Olokizumab in patients with inflammatory phenotype of osteoarthritis, treatment experience

Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Sharapova E.P.¹,
Strebkova E.A.¹, Savushkina N.M.¹, Khalmetova A.R.¹, Nesterenko V.A.¹, Avdeeva A.S.¹,
Samarkina E.Yu.¹, Diatroptov M.E.¹, Alekseeva O.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to investigate the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) in patients with knee osteoarthritis (OA) with synovitis, persistent pain and ineffectiveness of previous conservative therapy.

Material and methods. The study included 15 patients with stage II–III knee OA who fulfilled the ACR criteria and had pain ≥ 50 mm on a visual analogue scale (VAS), synovitis and treatment failure. The age of patients ranged from 54 to 75 years; the duration of the disease was from 1 to 23 years. The duration of the study was 12 weeks, during which the patients received 3 subcutaneous injections of OKZ at a dose of 64 mg. The effectiveness of the treatment was assessed by the dynamics of pain intensity according to VAS, WOMAC and KOOS indices, the values of the DN4 questionnaire and the quality of life according to EQ-5D. In addition, the general assessment of the patient's health (GHA) according to

VAS, the assessment of treatment efficacy by doctor and patient and the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were considered. All patients underwent laboratory testing.

Results and discussion. During treatment, there was a significant decrease in pain intensity according to VAS, a statistically significant improvement in the KOOS and WOMAC indices ($p < 0.05$), quality of life according to the EQ-5D questionnaire and GHA. Patients and doctors rated the treatment results very positively: an improvement or significant improvement was observed in 92.3% of cases. Adverse events were identified in 4 patients, which in 2 cases served as the reason for discontinuation of OKZ treatment and termination of participation in the study. During treatment with OKZ, a statistically significant decrease in CRP and ESR values, an increase in the concentration of interleukin 6 ($p = 0.003$), COMP ($p = 0.03$) and PIIINP ($p = 0.01$) were observed.

Conclusion. The results obtained suggest a significant symptomatic and anti-inflammatory effect of OKZ in patients with the inflammatory phenotype of OA.

Keywords: osteoarthritis; inflammatory phenotype; interleukin 6; olokizumab.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, Strebkova EA, Savushkina NM, Khalmetova AR, Nesterenko VA, Avdeeva AS, Samarkina EYu, Diatropov ME, Alekseeva OG. Olokizumab in patients with inflammatory phenotype of osteoarthritis, treatment experience. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):14–24. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-14-24

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний суставов, частота которого неуклонно растет. По оценкам глобального исследования бремени болезней за 2020 г., ОА диагностирован у 7,6% населения планеты, или 595 млн (95% доверительный интервал, ДИ 535–656). С 1990 по 2020 г. количество пациентов с ОА увеличилось на 132,2% (95% ДИ 130,3–134,1) и, по прогнозам, к 2050 г. по сравнению с 2020 г. это увеличение для ОА коленных суставов (КС) составит 74,9% (95% ДИ 59,4–89,9), суставов кистей – 48,6% (95% ДИ 35,9–67,1), тазобедренных суставов – 78,6% (95% ДИ 57,7–105,3), других локализаций – 95,1% (95% ДИ 68,1–135) [1].

В настоящее время ОА рассматривается как гетерогенное заболевание с различными фенотипами и эндотипами [2]. Выделение клинических фенотипов/молекулярных эндотипов ОА является одним из стратегических направлений изучения этой болезни, которое позволит в дальнейшем персонализированно подходить к терапии пациентов и более рационально использовать ресурсы здравоохранения.

Сегодня многие исследователи признают воспалительный фенотип и эндотип ОА. Известно большинство патофизиологических механизмов его развития, разрабатываются подходы к лечению [3–5]. Ключевая роль при данном фенотипе/эндотипе отводится синовиту как проявлению воспалительного процесса. Считается, что этот фенотип часто сопровождается выраженной болью, нарушением функции сустава и характеризуется быстрым прогрессированием [6, 7].

В диагностике воспалительного ОА важную роль играют инструментальные методы обследования, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и УЗИ, а также определение биохимических маркеров. Так, A. Dell'Isola и соавт. [8] для выявления таких пациентов предложили идентифицировать с помощью МРТ синовит, соответствующий максимальной оценке – 3 балла (выраженный выпот/синовит) по системе MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). Y. Nenrotin [9] отмечает, что в качестве значимых биомаркеров данного фенотипа необходимо рассматривать онкостатин М, цитокин из семейства интерлейкина (ИЛ) 6, и метаболит СРБ. Перспективным методом диагностики этого эндотипического варианта является также определение в сыворотке крови повышенного уровня СРБ, С1М и С3М (фрагменты

деградации зрелого коллагена I и III типов за счет опосредованного разрушения матриксными металлопротеиназами, ММП) [10].

Признание ведущей роли воспаления в патогенезе этого фенотипа/эндотипа послужило основой для изучения эффективности препаратов, влияющих на провоспалительные цитокины (рис. 1), в первую очередь на фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 и ИЛ6 [11]. В настоящее время нет однозначных данных о целесообразности использования генно-инженерных биологических препаратов при ОА, так как препараты этой группы (тоцилизумаб, адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, гевокизумаб, лутикизумаб, анакинра, канакинумаб и др.) или находятся на разных фазах клинических исследований, или продемонстрировали недостаточную эффективность [11, 12].

Среди потенциальных болезней-модифицирующих препаратов для терапии этого фенотипа ОА особый интерес вызывает российский препарат олокизумаб (ОКЗ), представляющий собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4-к, блокирующее сигнальные пути на этапе финальной сборки гексамерного комплекса ИЛ6, рецептора ИЛ6 (ИЛ6Р), gp130 [13]. Считается, что данный ИЛ, помимо других цитокинов, принадлежащих к семейству белков ИЛ6, играет одну из основных ролей в развитии воспалительной реакции при ОА и является главной мишенью для таргетной терапии, что и послужило основанием для изучения эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов с воспалительным фенотипом заболевания [14]. Сегодня как в Российской Федерации, так и за рубежом нет исследований, в которых этот препарат изучался бы при ОА.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения ОКЗ у больных ОА КС с синовитом, постоянной болью и неэффективностью предшествующей консервативной терапии.

Материал и методы

Критерии включения: мужчины и женщины в постменопаузе в возрасте 45–75 лет; диагноз первичного тиббиофemorального ОА, соответствующего критериям ACR (American College of Rheumatology), II или III стадии по Kellgren–Lawrence; боль при ходьбе ≥ 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); наличие рецидивирующего/постоянного синовита КС; потребность в приеме нестероидных противо-

воспалительных препаратов (НПВП), использовавшихся в течение как минимум 30 дней за последние 3 мес; неэффективность консервативного лечения ОА, в том числе различными симптоматическими средствами замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA); отрицательный результат Диаскин-теста, отсутствие патологических изменений по данным флюорографии/рентгенографии грудной клетки давностью до 6 мес; подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: I или IV рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence; вторичный ОА КС; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол); внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты, PRP-терапия в течение 3 мес до начала исследования; повышенная чувствительность к компонентам препарата; наличие других ревматических заболеваний; хондрокальциноз; остеонекроз головки бедренной кости и/или мышелков бедренной/большеберцовой

разованное в анамнезе, за исключением немеланомного рака кожи или локализованной карциномы шейки матки *in situ*, по поводу которых пациент успешно прошел лечение; вакцинация живыми вакцинами за последние 6 мес; непереносимость/противопоказания к терапии НПВП; распространенный (даже один эпизод) простой герпес, рецидивирующий или распространенный (даже один эпизод) опоясывающий герпес; ВИЧ, активный вирусный гепатит (В, С) в анамнезе или цирроз печени; острые и хронические инфекционные заболевания; неспособность пациента выполнять условия протокола; женщины с сохраненной менструальной функцией; злоупотребление алкоголем, в том числе в анамнезе; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств.

Этическая экспертиза. До начала исследования (05.10.2021, протокол №19) было получено разрешение Ученого совета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой)

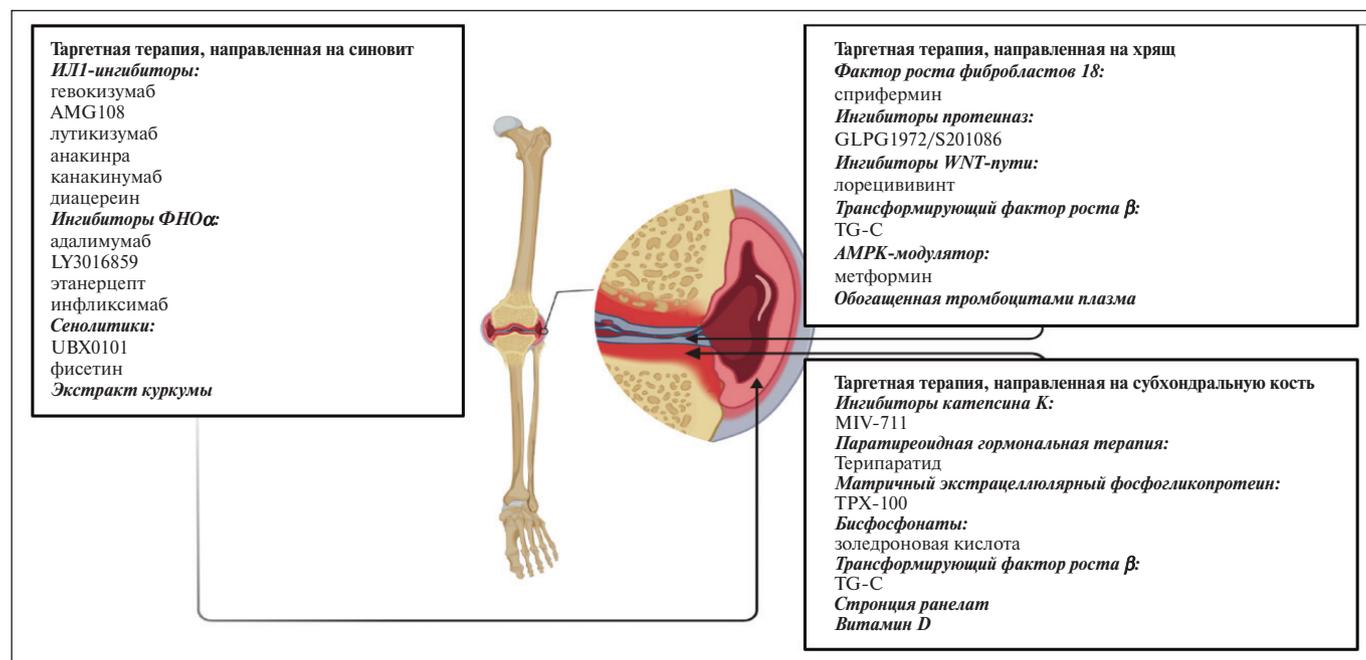


Рис. 1. Потенциальные болезнь-модифицирующие препараты при ОА (адаптировано из [11])

Fig. 1. Potential disease-modifying drugs for OA (adapted from [11])

кости; хирургическое вмешательство на анализируемом суставе; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 12 мес; тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, крови, легких и сердечно-сосудистой системы, а также другие заболевания, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на результаты работы; сахарный диабет (СД) 1-го типа, декомпенсированный СД 2-го типа; желудочно-кишечные кровотечения, цереброваскулярные кровоизлияния в анамнезе; дивертикулит в анамнезе или повышенный риск перфораций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); нарушения системы кроветворения: уровень гемоглобина <120 г/л у женщин и <140 г/л у мужчин, количество лейкоцитов <3500/мм³, количество тромбоцитов <100 000/мм³; нарушение функции почек (клиренс креатинина <90 мл/мин); уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≥1,5 норм; любое злокачественное об-

на выполнение данной работы. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой от 28.10.2021 (протокол №19, государственное задание № 1021051403074-2).

В исследование было включено 15 пациентов (80% женщин и 20% мужчин). Возраст больных — от 54 до 75 лет, длительность заболевания — от 1 года до 23 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. При оценке сопутствующей патологии в 73% случаев выявлена гипертоническая болезнь, в 66,7% — ожирение, в 13% — дислипидемия, в 20% — СД 2-го типа, в 13% — ишемическая болезнь сердца, в 13% — мочекаменная болезнь, в 6% — остеопороз, в 6% — хронический гастрит, в 6% — первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита. Из-за боли все пациенты были вынуждены принимать НПВП, преимущественно ацеклофенак (26,7%), нимесулид (26,7%) и ибупрофен (20%).

Таблица 1. Характеристика больных (n=15)
Table 1. Characteristics of patients (n=15)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	64 [58; 68]
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 15]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [27; 36]
Стадия ОА, %:	
II	53,3
III	46,7
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [55; 75]
Синовит, %:	
клинически	100
по данным УЗИ	100
DN4 ≥4, %	33,3

Длительность исследования составила 12 нед, в течение которых пациенты получили 3 подкожные инъекции ОКЗ в дозе 64 мг (1 введение – в условиях стационара НИИР им. В.А. Насоновой и 2 последующих – амбулаторно): визит (В)1 – начало терапии (1-е введение препарата); В2 – через 1 мес после начала терапии (2-е введение); В3 – через 2 мес после начала терапии (3-е введение); В4 – через 3 мес после начала терапии (4-е введение).

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли в КС при ходьбе по ВАШ; индексов WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) и KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни); показателей опросников DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions) и качества жизни EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions). Дополнительно учитывались общая оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ, оценка эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение, улучшение, затрудняюсь ответить, отсутствие эффекта и ухудшение), потребность в НПВП. У всех пациентов во время В 1–4 выполнялся клинический анализ крови, опре-

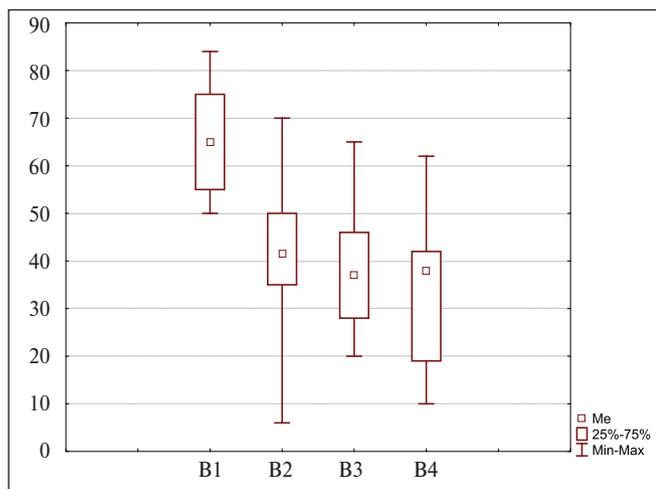


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в КС по ВАШ, мм
Fig. 2. Dynamics of knee pain intensity according to VAS, mm

делялись СОЭ, уровень общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), АЛТ, АСТ, креатинина и СРБ. В начале исследования и при его завершении всем больным проводилось УЗИ КС. Изучались следующие иммунологические параметры методом иммуноферментного анализа: уровень ИЛ6 (верхняя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров – 0,005 нг/мл); ММП3 (фермент, ответственный за деградацию протеогликанов хряща, верхняя граница нормы для женщин – 20 нг/мл, для мужчин – 40 нг/мл); олигомерного матричного белка хряща (Human Cartilage Oligomeric Protein, COMP – маркер деградации хрящевой ткани, верх-

няя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров – 10,6 нг/мл); N-концевого пропептида коллагена II типа (PIINP, новый биомаркер, отражающий формирование хряща, верхняя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров – 8115 нг/мл); C-телопептида коллагена I типа (C-telopeptide of type I collagen, CTX-I, маркер костного ремоделирования, верхняя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров – 0,611 нг/мл).

В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер неблагоприятных явлений (НЯ), в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров, развившихся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Для статистической обработки результатов было использовано программное обеспечение Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Применены методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также тест Вилкоксона и критерий χ^2 . Для сравнения показателя в динамике выполнен дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat, ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol, РР-популяция). В ИТТ-популяцию включено 15 больных, в РР – 13. Два пациента выбыли из исследования из-за развития НЯ: один после В1, другой после В2. Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

Результаты исследования основных параметров эффективности терапии продемонстрировали значительную положительную динамику. Так, отмечено статистически значимое уменьшение боли при ходьбе по ВАШ (рис. 2) уже к В2 (медиана уменьшилась с 65 [55; 75] до 41,5 [35; 50] мм; $p=0,001$), дальнейшее снижение данного параметра происходило на протяжении всего периода наблюдения (к В3 до 37 [28; 46] мм

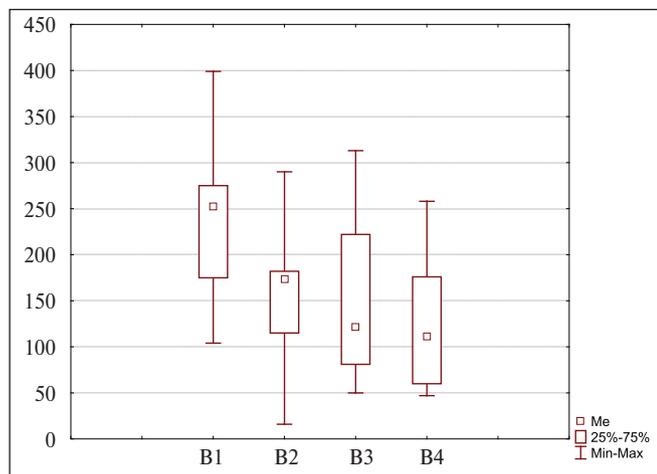


Рис. 3. Динамика боли по WOMAC, мм
Fig. 3. Pain dynamics according to WOMAC, mm

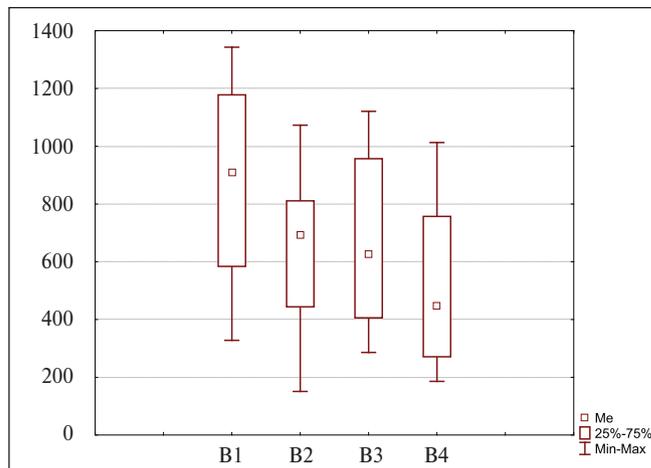


Рис. 5. Динамика ФН по WOMAC, мм
Fig. 5. Functional insufficiency dynamics according to WOMAC, mm

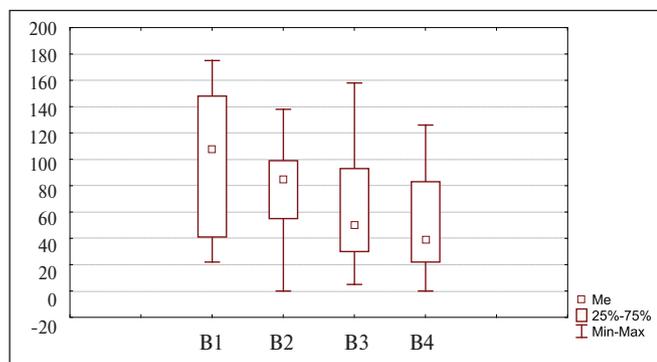


Рис. 4. Динамика скованности по WOMAC, мм
Fig. 4. Stiffness dynamics according to WOMAC, mm

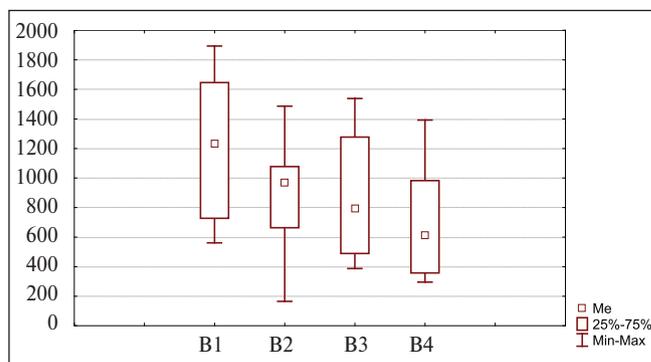


Рис. 6. Динамика суммарного индекса WOMAC, мм
Fig. 6. Dynamics of the total WOMAC index, mm

и к B4 до 38 [19; 42] мм; $p=0,001$). Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на $\geq 50\%$ по сравнению с первоначальным значением) получен у 53,8% больных; уменьшение боли по ВАШ < 40 мм – у 69,2%.

При анализе боли, скованности, функциональной недостаточности (ФН) по WOMAC и суммарного индекса WOMAC была выявлена такая же закономерность (рис. 3–6). Статистически значимое снижение показателей было отмечено к B2 (через 1 мес). Последующее уменьшение всех составляющих и суммарного индекса WOMAC наблюдалось в течение всего периода лечения, что демонстрирует хороший симптоматический эффект препарата. Так, медиана боли по WOMAC в начале терапии (B1) составила 252 [175; 275] мм, на момент B2 – 174 [115; 182] мм, B3 – 122 [81; 222] мм, B4 (в конце

лечения) – 111 [60; 176] мм; скованности – 108 [41; 148], 84,5 [55; 99], 50 [30; 93] и 39 [22; 83] мм; ФН – 910 [584; 1178], 694 [444; 811], 626 [406,5; 957] и 447 [271,5; 757] мм; суммарного индекса WOMAC – 1237 [729; 1648], 969,5 [665; 1079], 798 [491; 1279] и 612 [359; 984] мм соответственно ($p < 0,05$).

Выявлена статистически значимая динамика показателей KOOS боль, симптомы, повседневная активность и качество жизни (табл. 2). Успешное применение препарата подтверждается также повышением качества жизни по EQ-5D (рис. 7): в начале исследования средние значения и медиана составляли 0,29 и 0,52 [-0,02; 0,52] балла, а в конце – 0,6 и 0,52 [0,52; 0,68] балла соответственно ($p=0,01$). Идентичные результаты отмечены и при ОСЗП по ВАШ (рис. 8). В течение первого месяца данный показатель значимо повысился и

Таблица 2. Оценка эффективности лечения по KOOS, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Evaluation of treatment efficacy according to KOOS, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	B1 (n=15)	B2 (n=14)	B3 (n=13)	B4 (n=13)	p*
Боль	44,4 [33,3; 55,6]	54,2 [50; 61,1]	55,6 [47,2; 66,7]	63,9 [50; 66,7]	$< 0,01$
Симптомы	50 [35,7; 57,1]	57,1 [46,4; 71,4]	64,3 [50; 75]	64,3 [53,6; 67,9]	$< 0,05$
Повседневная активность	47,1 [35,3; 50]	50,8 [47,1; 63,2]	57,4 [48,5; 63,2]	57,8 [51,5; 70,6]	$< 0,003$
Качество жизни	25 [12,5; 43,8]	31,3 [18,8; 63,2]	31,3 [31,3; 63,2]	43,8 [31,3; 70,6]	$< 0,05$

*Значимость различий между B1 и B2, B3, B4.

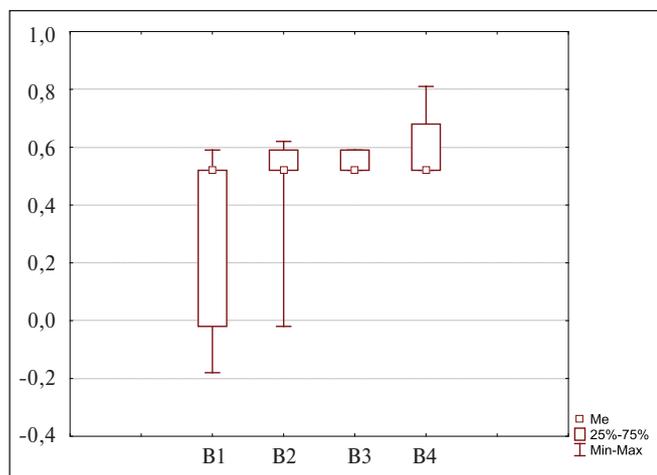


Рис. 7. Динамика EQ-5D
Fig. 7. Dynamics of EQ-5D

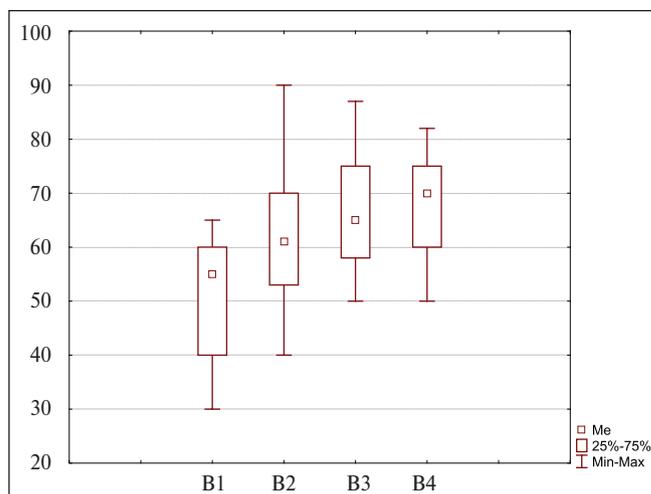


Рис. 8. Динамика ОСЗП по ВАШ, мм
Fig. 8. Dynamics of GHA according to VAS, mm

его медиана увеличилась с 55 [40; 60] до 61 [53; 70] мм ($p=0,002$). Достигнутый эффект сохранялся на протяжении последующего наблюдения (B3 – 65 [58; 75] мм и B4 – 70 [60; 75] мм; $p=0,001$ по сравнению с B1).

По данным опросника DN4 выявлена тенденция к уменьшению количества пациентов с невропатической болью и/или центральной сенситизацией (DN4 ≥ 4): 38,5 и 20% в начале и в конце исследования соответственно ($p>0,05$).

Полученные результаты подтверждают значимое симптоматическое действие препарата: медиана времени от начала лечения до появления анальгетического эффекта составила 33 [14; 45] дня.

Улучшение состояния больных на фоне терапии ОКЗ также демонстрирует уменьшение потребности в приеме НПВП. В начале исследования для купирования боли различные НПВП принимали 100% пациентов, а через 12 нед 66,7% из них перешли на использование этих препаратов в уменьшенной дозе или в режиме «по требованию». Такая же динамика прослеживалась при оценке эффективности лечения, по мнению врача и пациента (рис. 9 и 10): к моменту завершения исследования большинство пациентов отметили улучшение и значительное улучшение (76,9 и 15,4% соответственно), неэффективность

терапии выявлена в 7,7% случаев, ухудшения не наблюдалось ни у одного пациента.

Интересными оказались данные, отражающие ультразвуковые параметры. Продемонстрирована тенденция к уменьшению толщины синовиальной оболочки: в начале исследования ее медиана составляла 3,7 [3,2; 4,5] мм, а к моменту B4 – 3,5 [3,1; 3,6] мм ($p=0,07$). Сократилось число лиц с теносиновитом боковых связок – 75 и 41,7% ($p=0,21$) и кистой Бейкера – 66,7 и 33,3% ($p=0,22$).

На фоне терапии выявлено значимое снижение уровня СРБ (рис. 11) и СОЭ (рис. 12), доказывающее противовоспалительный эффект препарата: B1 – 2,9 [1; 4] мг/л и 13 [4; 22] мм/ч, B2 – 0,3 [0,2; 1,7] мг/л и 5 [2; 6] мм/ч, B3 – 0,4 [0,2; 0,8] мг/л и 3,5 [2; 6] мм/ч, B4 – 0,35 [0,2; 0,95] мг/л и 2 [2; 4] мм/ч соответственно ($p<0,005$ для всех визитов по отношению к B1).

При оценке иммунологических показателей отмечена более высокая концентрация маркера деградации хрящевой ткани СОМР и провоспалительного цитокина ИЛ6 у пациентов с ОА по сравнению с группой контроля (15 лиц, не имевших ОА, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела, ИМТ), что еще раз подтверждает роль воспаления в патогенезе данного заболевания (табл. 3).

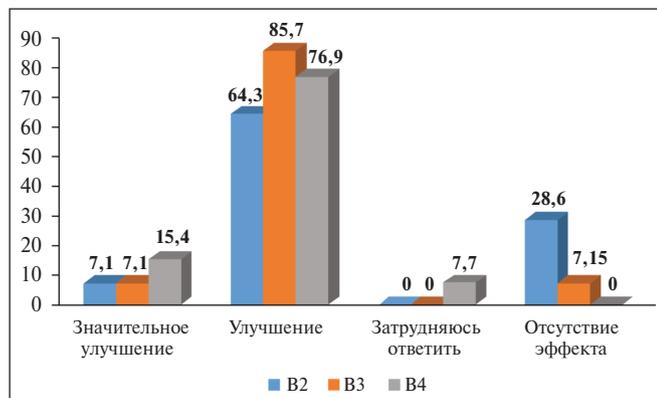


Рис. 9. Оценка эффективности терапии, по мнению врача, %
Fig. 9. Assessment of efficacy of therapy by doctor, %

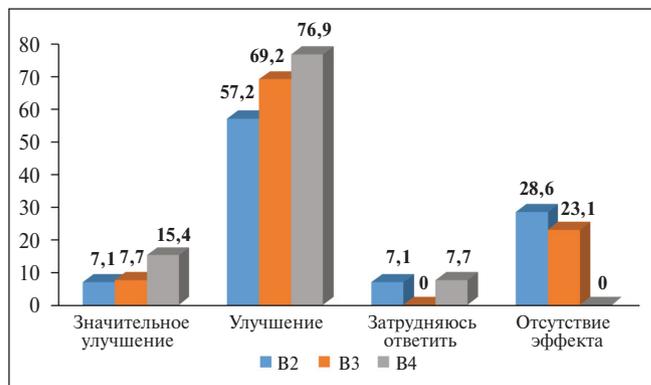


Рис. 10. Оценка эффективности терапии, по мнению пациента, %
Fig. 10. Assessment of efficacy of therapy by patient, %

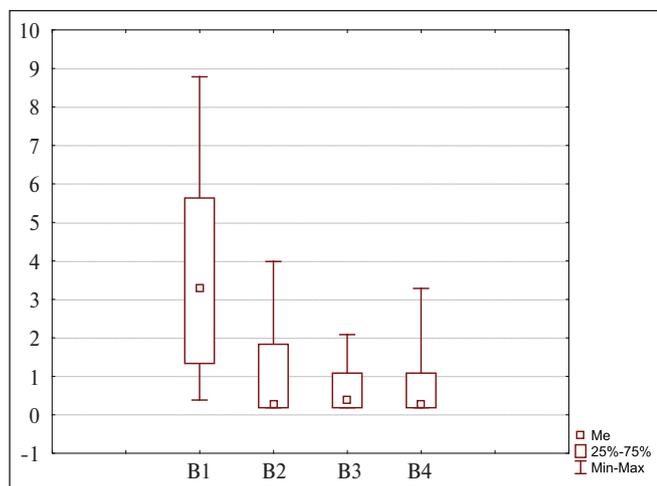


Рис. 11. Динамика уровня СРБ, мг/л
Fig. 11. Dynamics of CRP level, mg/l

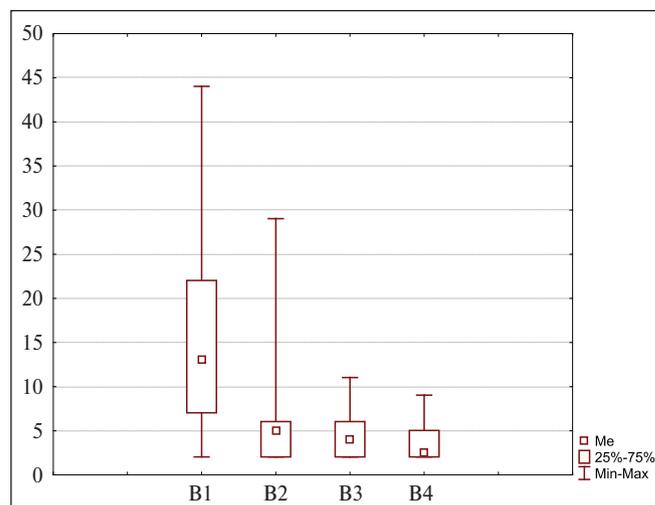


Рис. 12. Динамика СОЭ, мм/ч
Fig. 12. Dynamics of ESR, mm/h

Через 3 мес на фоне значимого и быстрого позитивного влияния ОКЗ (3 подкожных введения) на основные симптомы ОА наблюдалось статистически значимое повышение уровня ИЛ6 ($p=0,003$), СОМР ($p=0,03$) и РИПНР ($p=0,01$). До начала терапии ОКЗ концентрация ИЛ6 статистически значимо обратно коррелировала с ОСЗП ($r=-0,75$; $p=0,007$), а повышение уровня ИЛ6 ассоциировалось с наличием ожирения ($r=0,62$, $p=0,03$). Концентрация СОМР на момент В1 обратно коррелировала с EQ-5D В1 ($r=-0,83$; $p=0,002$). Другие иммунологические параметры не соотносились с клиническими и лабораторными показателями как в начале, так и в конце наблюдения ($p>0,05$). Выявлена обратная связь между уровнем ММПЗ и РИПНР ($r=-0,83$; $p<0,001$).

После 1 и 2 мес лечения отмечено снижение количества тромбоцитов по сравнению с исходными показателями, при этом уровень гемоглобина, число эритроцитов, и лейкоцитов существенно не менялись (табл. 4). Наблюдалось незначительное повышение концентрации АЛТ к моменту В2 и В3 по сравнению с В1 (рис. 13) и ЛПНП (рис. 14) на момент В3 по отношению к В1 ($p<0,05$), однако через 3 мес данные различия нивелировались. Не выявлено статистически значимого влияния ОКЗ на концентрацию креатинина, АСТ, ОХ, триглицеридов и ЛПВП.

За 3 мес наблюдения зарегистрировано четыре НЯ у 4 пациентов: два из них послужили поводом для отмены ОКЗ и прекращения участия в исследовании. В одном случае развилось серьезное НЯ через 10 дней после первой подкожной инъекции ОКЗ – двусторонняя пневмония неизвестной этиологии, потребовавшая госпитализации в стационар. Это НЯ, возможно связанное с исследуемым препаратом, разрешилось на фоне антибактериальной терапии, применения глюкокортикоидов и муколитиков. В другом случае, у пациента через 2 дня после 2-го введения ОКЗ возник аллергический дерматит на тыльной стороне кистей, в области декольте и спины. Лечение по месту жительства у дерматолога (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды внутримышечно) дало хороший эффект. Причинно-следственная связь данного НЯ с применением ОКЗ классифицирована как возможная, так как за день до развития дерматита пациентка начала принимать три биологически активных добавки. В остальных 2 случаях выявлено незначительное повышение уровня АЛТ, не потребовавшее дополнительной терапии.

Обсуждение. Чрезвычайная гетерогенность, сложность патогенеза ОА, с одной стороны, создают существенные трудности в лечении и являются причиной отрицательных

Таблица 3. Динамика концентрации иммунологических маркеров в сыворотке крови больных ОА на фоне терапии ОКЗ, нг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. Dynamics of immunological markers concentrations in the blood serum of patients with OA during treatment with OKZ, ng/ml, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	В1 (n=12)	В4 (n=12)	Группа контроля (n=15)	p
ИЛ6	0,09 [0,03; 0,16]	300 [300; 300]	0,007 [0,003; 0,009]	0,003* 0,003**
ММПЗ	10,1 [9,1; 11,7]	13,8 [10,9; 20]	—	>0,05
СОМР	1,25 [0,17; 33,3]	31,7 [0,03; 46]	0,018 [0,001; 0,73]	0,02* 0,03**
РИПНР	3603 [3044; 3739]	3739 [3525; 5118]	3418,3 [3217,6; 5331,6]	>0,05* 0,01**
СТХ-I	0,32 [0,19; 0,46]	0,32 [0,21; 0,38]	0,21 [0,17; 0,32]	>0,05

*Сравнение показателя в основной и контрольной группах на момент В1; **сравнение показателя в основной группе на момент В1 и В4.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей у больных ОА на фоне терапии ОКЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. Dynamics of laboratory parameters in patients with OA during therapy with OKZ, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	B1	B2	B3	B4	p
Гемоглобин, г/л	139 [132; 146]	136 [130; 145]	144 [132; 151]	142 [130; 150]	>0,05
Эритроциты, ·10 ⁹ /л	4,7 [4,3; 4,9]	4,5 [4,3; 4,9]	4,7 [4,4; 4,9]	4,6 [4,4; 4,8]	>0,05
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,0 [4,9; 6,8]	5,4 [5,1; 5,9]	5,4 [4,9; 7,2]	5,7 [5,1; 6,1]	>0,05
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	227,5 [197; 246]	215 [179; 225]	212 [188; 235]	217 [174; 243]	<0,001**
АЛТ, ед/л	18,4 [12,4; 22,9]	27,2 [18,3; 29,6]	22,8 [17; 37,4]	19 [15,5; 25,1]	<0,005**
АСТ, ед/л	18,4 [15,8; 21,6]	22,9 [17,2; 28,5]	19,8 [17,5; 26,2]	19,8 [17,8; 21,7]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	67,5 [57; 87,1]	66,6 [56,8; 74,3]	70,1 [58,6; 78,1]	73,6 [62,4; 79,6]	>0,05
ОХ, ммоль/л	5,0 [4,3; 6,3]	5,5 [4,6; 6,5]	5,7 [4,5; 6,7]	4,9 [4,1; 5,8]	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [1,9; 4,1]	3,1 [2,7; 4,0]	3,7 [2,6; 4,9]	2,8 [2,1; 3,5]	<0,01**
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 2,0]	1,5 [1,3; 1,9]	1,6 [1,4; 2,1]	1,5 [1,2; 2,0]	>0,05

*Значимость различий между B1 и B2; **между B1 и B3.

результатов в клинических испытаниях, а с другой — стимулируют поиск новых терапевтических мишеней. Так, современное понимание патогенеза ОА, где главенствующая роль принадлежит воспалению, способствовало изучению препаратов, влияющих на воспалительные медиаторы. Весьма перспективными для разработки новых подходов к лечению этого фенотипа заболевания представляются ингибиторы ИЛ6.

ИЛ6 играет важную роль при многих иммунных, метаболических, сердечно-сосудистых, нейроэндокринных и нейрорепсихологических заболеваниях, а также в патогенезе ОА. На сегодняшний день имеются доказательства того, что при ОА отмечается повышенный уровень ИЛ6 в сыворотке и синовиальной жидкости по сравнению с таковым у здоровых лиц (контроль) [15–17]. Он ассоциируется с развитием и прогрессированием заболевания [18–20], а также может рассматриваться как маркер повреждения хрящевой ткани. В ряде работ было показано, что уровень ИЛ6 в синовиальной жидкости значимо увеличивается при наличии дефектов

хряща, еще до развития макроскопической картины ОА [21, 22]. В нашем исследовании концентрация ИЛ6 в сыворотке крови при ОА тоже была выше, чем в группе контроля (p=0,003).

Ключевая роль в секреции ИЛ6 при ОА отводится синовиальной оболочке (здесь данный цитокин вырабатывается посредством активации синовиальных фибробластов и плазматических клеток [23–25]), а также инфрапателлярной жировой ткани [26]. E. Distel и соавт. [27] продемонстрировали, что у женщин с ОА и ожирением продукция ИЛ6 в инфрапателлярной жировой ткани в 2 раза выше, чем в висцеральной. При этом само ожирение сопровождается небольшим, но значимым увеличением сывороточного уровня ИЛ6. Адипоциты и макрофаги жировой ткани рассматриваются как основные источники повышения концентрации ИЛ6 в крови. Помимо этого, у больных ОА, страдающих ожирением, синовиальные фибробласты тоже начинают продуцировать больше ИЛ6, чем фибробласты у лиц с нормальной массой тела [28]. У 66,7% наших пациентов имелось ожирение. Мы

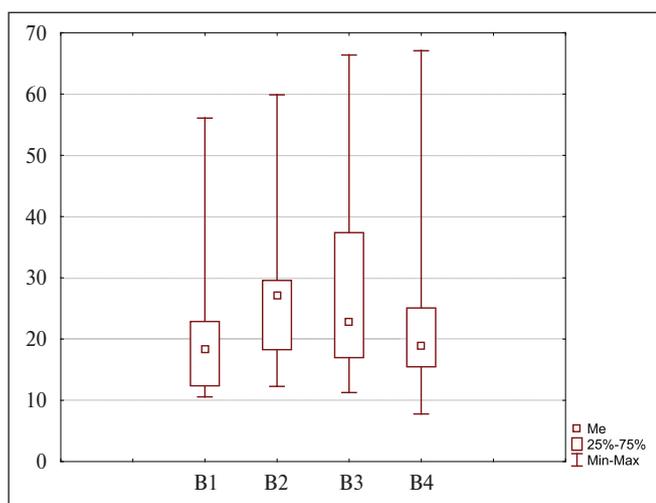


Рис. 13. Динамика уровня АЛТ, ед/л
Fig. 13. Dynamics of ALT level, units/l

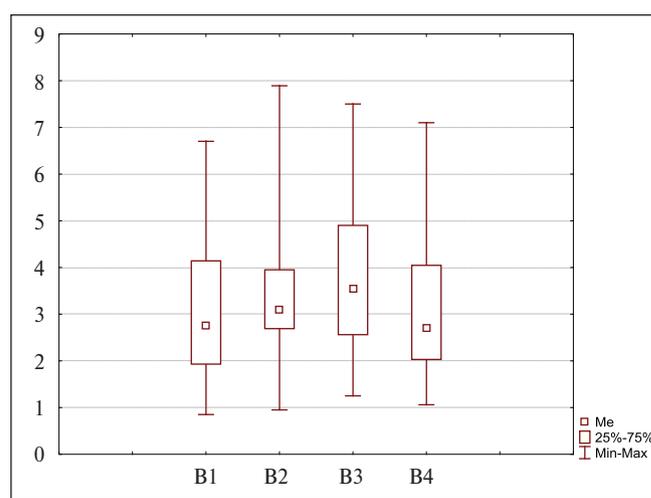


Рис. 14. Динамика уровня ЛПНП, ммоль/л
Fig. 14. Dynamics of LDL level, mmol/l

также выявили прямо пропорциональную связь между ожирением и концентрацией ИЛ6 в сыворотке крови ($r=0,62$, $p=0,03$). Это может свидетельствовать о том, что ИЛ6 представляет интерес и при метаболическом фенотипе ОА, который часто сочетается с воспалительным.

Экспериментальные работы подтвердили, что воздействие на ИЛ6 может быть многообещающей стратегией лечения ОА, так как приводит к уменьшению повреждения хряща, воспаления синовиальной оболочки и патологии субхондральной кости [26]. Однако до настоящего времени проводились единичные клинические исследования эффективности при ОА только ингибитора ИЛ6Р тоцилизумаба.

P. Richette и соавт. [29] в многоцентровом трехмесячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность тоцилизумаба при ОА суставов кистей. Был включен 91 пациент с достоверным диагнозом ОА суставов кистей, имевший как минимум 3 болезненных сустава, боль ≥ 40 мм по ВАШ и получавший без эффекта анальгетики и НПВП. Пациентам были проведены 2 внутривенные инфузии (недели 0 и 4) тоцилизумаба (8 мг/кг) или плацебо. В результате не выявлено преимуществ ингибитора ИЛ6Р перед плацебо. Противоположные данные были получены J.M. Sanchez Huerta и соавт. [30], которые оценивали эффективность этого препарата у 24 пациентов с воспалительным фенотипом ОА – эрозивной формой ОА суставов кистей. На фоне терапии отмечены значимое улучшение индекса AUSCAN как суммарного, так и его составляющих, снижение боли по ВАШ, СОЭ, концентрации СРБ и ИЛ6. Авторы делают вывод о необходимости дальнейшего изучения эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ОА в рандомизированных контролируемых испытаниях.

Сегодня ни одно моноклональное антитело к ИЛ6, его рецепторам или к gp130Fc (тоцилизумаб, вобарлизумаб, сатрализумаб, сарилумаб, силтуксимаб, ОКЗ, сирукумаб, клзакизумаб, MEDI 5117, оламкицепт и др.) не зарегистрировано для лечения ОА. Настоящее исследование – первое, в котором оценивались эффективность и безопасность ингибитора ИЛ6 ОКЗ при воспалительном фенотипе ОА КС. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимом симптоматическом и противовоспалительном эффекте препарата. На фоне терапии отмечено выраженное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, улучшение индексов KOOS и WOMAC. Применение ОКЗ существенно улучшало качество жизни по опроснику EQ-5D и ОСЗП. Важно отметить, что пациенты и врачи высоко оценили результаты лечения: улучшение и значительное улучшение зарегистрировано в 92,3% случаев. При использовании препарата прослеживалась тенденция к уменьшению количества пациентов с невропатической болью и/или центральной сенситизацией по опроснику DN4: на 18,5% за 3 мес наблюдения.

Существенным итогом исследования явилось подтверждение противовоспалительного действия препарата, которое выражалось в значимом снижении уровня СРБ и СОЭ. Отмечены позитивные изменения и при УЗИ КС: уменьшились размеры синовиальной оболочки, число лиц с теносиновитом и кистой Бейкера.

Особый интерес представляют наши данные о динамике концентрации ИЛ6 и других маркеров на фоне лечения ОКЗ. Так, после 3 мес терапии ОКЗ у больных с воспалительным

фенотипом ОА на фоне значимого клинического улучшения наблюдалось повышение уровня ИЛ6 (в тысячи раз), СОМР и РІІНР. Последние оказывают разнонаправленное действие: СОМР – маркер деградации коллагена II типа, а РІІНР – маркер формирования хряща. В литературе нет данных, объясняющих этот феномен, возможно, ОКЗ приводит к усилению метаболизма хрящевой ткани, что требует дальнейшего изучения.

Увеличение концентрации ИЛ6 в сыворотке крови при использовании ОКЗ было отмечено и другими авторами, однако точного объяснения механизмов, лежащих в основе этого загадочного явления, нет. В работе Н.А. Лапкиной и соавт. [13] после 3 мес лечения ОКЗ 10 пациентов с РА тоже наблюдалось статистически значимое повышение уровня ИЛ6 ($p<0,01$) на фоне снижения индексов активности заболевания и содержания СРБ. Через 6 мес выявлено уменьшение концентрации ИЛ6, правда, не до исходных значений. К. Kretsos и соавт. [31] указали на повышение уровня общего ИЛ6 (сумма свободного ИЛ6 и ИЛ6, связанного с ОКЗ, ОКЗ/ИЛ6) в плазме крови пропорционально увеличению дозы ОКЗ у здоровых добровольцев мужского пола. Уже после введения однократной дозы препарата концентрация ИЛ6 постепенно увеличивалась, достигая плато к 15-му дню, и сохранялась на этом уровне до 99-го дня наблюдения. При этом изменений концентрации ИЛ6Р и gp130 не отмечено.

Одна из возможных причин значимого повышения уровня ИЛ6 – большая скорость клиренса цитокина из циркуляции по сравнению со скоростью клиренса IgG-антител, к которым относится ОКЗ. Следовательно, периоды выведения комплекса ОКЗ/ИЛ6 намного больше, чем эндогенного ИЛ6. Поскольку данные симплексы и комплексы невозможно различить с помощью обычных методов измерения, вероятно, в начале исследования мы измеряли концентрацию свободного ИЛ6, а через 3 мес – общего [13, 31]. Однако такое предположение требует дальнейшего подтверждения. Мы планируем изучить концентрацию данного маркера в динамике и представить результаты в последующих публикациях.

Дополнительно был проведен post-hoc анализ: в течение 12 мес пациенты наблюдались для исключения развития отдаленных НЯ, так как высокие значения ИЛ6 могут оказывать влияние на возникновение сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, инфекционных заболеваний и др. За этот период не отмечено значимых НЯ, отклонений в анализах крови и мочи. Кроме того, все пациенты обратили внимание на хороший клинический эффект на протяжении 6–9 мес после отмены ОКЗ.

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что ОКЗ позитивно влияет на все клинические симптомы ОА у пациентов с воспалительным фенотипом ОА: эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функцию суставов, качество жизни и оценку состояния здоровья. Препарат характеризуется быстрым развитием симптоматического эффекта и стойким последствием (в течение 6–9 мес после окончания терапии).

Исследование носило поисковый характер, оно имеет ограничения по выборке пациентов и статистическим расчетам, поэтому в дальнейшем большое значение приобретет оценка экономических последствий и, главное, безопасности и эффективности ОКЗ у пациентов с воспалительным фенотипом ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug 21;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
2. Muthu S. Osteoarthritis, an old wine in a new bottle! *World J Orthop*. 2023 Jan 18;14(1):1–5. doi: 10.5312/wjo.v14.i1.1.
3. Мазуров ВИ, Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ и др. Мультиморбидность при остеоартрите и плеiotропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. Современная ревматология. 2023;17(5):123–131. [Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, et al. Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multidisciplinary International Expert Council. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):123–131. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131
4. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 May;18(5):258–275. doi: 10.1038/s41584-022-00749-9.
5. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyere O, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas* 2017 Feb;96:54–57. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.013.
6. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with the-rapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
7. Calvet J, Berenguer-Llargo A, Orellana C, et al. Specific-cytokine associations with outcomes in knee osteoarthritis subgroups: breaking down disease heterogeneity with phenotyping. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jan 11;26(1):19. doi: 10.1186/s13075-023-03244-y.
8. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 12;17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2.
9. Henrotin Y. Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):237–248. doi: 10.1016/j.joca.2021.11.001. Epub 2021 Nov 16.
10. Angelini F, Widera P, Mobasher A, et al. Osteoarthritis endotype discovery via clustering of biochemical marker data. *Ann Rheum Dis*. 2022 May;81(5):666–675. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221763.
11. Li S, Cao P, Chen T, Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023 May 13;15:1759720X231169839. doi: 10.1177/1759720X231169839.
12. Vrouwe JPM, Burggraaf J, Kloppenburg M, Stuurman FE. Challenges and opportunities of pharmacological interventions for osteoarthritis: A review of current clinical trials and developments. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep 8;3(4):100212. doi: 10.1016/j.jocarto.2021.100212.
13. Лапки́на НА, Бара́нов АА, Левши́н НЮ и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):475–484. [Lapkina NA, Baranov AA, Levshin NYu, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis in oloklizumab therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023; 61(4):475–484. (In Russ.)].
14. Akeson G, Maleski CJ. A Role for Soluble IL-6 Receptor in Osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2017;2(3):27. doi: 10.3390/jfkm2030027. Epub 2017 Aug 2.
15. Beekhuizen M, Gierman LM, van Spil WE, et al. An explorative study comparing levels of soluble mediators in control and osteoarthritic synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jul;21(7):918–22. doi: 10.1016/j.joca.2013.04.002. Epub 2013 Apr 15.
16. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jan 8;14(1):R7. doi: 10.1186/ar3555.
17. Wang ZW, Chen L, Hao XR, et al. Elevated levels of interleukin-1beta, interleukin-6, tumor necrosis factoralpha and vascular endothelial growth factor in patients with knee articular cartilage injury. *World J Clin Cases*. 2019 Jun 6;7(11):1262–1269. doi: 10.12998/wjcc.v7.i11.1262.
18. Livshits G, Zhai G, Hart DJ et al. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 2009;60 (7):2037–45. doi: 10.1002/art.24598.
19. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1441–7. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.016. Epub 2010 Sep 16.
20. Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, et al. Low innate production of interleukin-1beta and interleukin-6 is associated with the absence of osteoarthritis in old age. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jul;18(7):942–7. doi: 10.1016/j.joca.2010.03.016. Epub 2010 Apr 22.
21. Tsuchida AI, Beekhuizen M, Rutgers M, et al. Interleukin-6 is elevated in synovial fluid of patients with focal cartilage defects and stimulates cartilage matrix production in an in vitro regeneration model. *Arthritis Res Ther*. 2012 Dec 3;14(6):R262. doi: 10.1186/ar4107.
22. Tsuchida AI, Beekhuizen M, Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 26;16(5):441. doi: 10.1186/s13075-014-0441-0.
23. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, et al. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *J Clin Invest*. 1989 Feb;83(2):585–92. doi: 10.1172/JCI113921.
24. Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R187. doi: 10.1186/ar2099.
25. Nguyen HN, Noss EH, Mizoguchi F, et al. Autocrine loop involving IL-6 family member LIF, LIF receptor, and STAT4 drives sustained fibroblast production of inflammatory mediators. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):220–232. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.004.
26. Wiegertjes R, van de Loo FAJ, Blaney Davidson EN. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2681–2694. doi:10.1093/rheumatology/keaa248.
27. Distel E, Cadoudal T, Durant S, et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3374–7. doi: 10.1002/art.24881.
28. Pearson MJ, Herndler-Brandstetter D, Tariq MA, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity. *Sci Rep*. 2017 Jun 14;7(1):3451. doi: 10.1038/s41598-017-03759-w.
29. Richette P, Latourte A, Sellam J, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):349–355. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218547.
30. Sanchez Huerta JM, Galvez-Romero J, Lopez-Rodriguez W, Lopez A. UTILITY OF Tocilizumab in clinical manifestations of erosive osteoarthritis of hands regional hospital isssite Puebla, Mexico. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):974. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6483.
31. Kretsos K, Golor G, Jullion A, et al. Safety and pharmacokinetics of oloklizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014 Sep;3(5):388–95. doi: 10.1002/cpdd.121. Epub 2014 May 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.03.2024/30.04.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание № 1021051403074-2.

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 article was prepared within the framework of research work, government task №1021051403074-2.

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.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>

Хальметова А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Диатроптов М.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>