

Результаты 24-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2

Федорова А.В.¹, Банщикова Н.Е.¹, Сизиков А.Э.², Муллағалиев А.А.¹, Летягина Е.А.¹, Акимова А.А.¹, Ильина Н.А.², Курочкина Ю.Д.¹, Убшаева Ю.Б.¹, Омельченко В.О.¹, Чумасова О.А.², Шкаруба Н.С.², Королев М.А.¹

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск

¹Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; ²Россия, 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 ревматологическое сообщество столкнулось с новыми проблемами терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Было установлено, что пациенты ревматологического профиля имеют повышенный риск заражения и тяжелого течения НКИ и что терапия ИВРЗ также влияет на исходы заболевания. В частности, использование анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (РТМ) ассоциировано с более высоким риском тяжелого течения НКИ и повышенной летальностью. Пандемия COVID-19 показала необходимость поиска альтернативных и безопасных вариантов лечения таких пациентов.

Настоящая работа является продолжением 12-недельного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб (ОКЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата ОКЗ (Артлегиа®; раствор для подкожного введения, 160 мг/мл — 0,4 мл) у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики после переключения с РТМ в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы. В исследование включено 19 пациентов с подтвержденным диагнозом РА, не менее 6 мес назад получавших РТМ в дозе 500–1000 мг дважды с интервалом в 14 дней. По мере повышения активности заболевания РТМ заменяли на ОКЗ на фоне продолжения терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. На неделях 0, 4, 8, 12 и 24 после смены генно-инженерного биологического препарата определяли число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, СОЭ, уровень СРБ, индексы активности заболевания CDAI, DAS28-COЭ, DAS28-CРБ, индекс HAQ, во время каждого визита оценивали профиль безопасности терапии.

Результаты и обсуждение. После 4, 8, 12 и 24 нед введения ОКЗ отмечено статистически значимое снижение медианы ЧБС (с 10 до 6,0; 3,0; 5,0 и 4,0 соответственно; $p < 0,05$) и ЧПС (с 7,0 до 3,0 к неделе 4 и до 2,0 к неделям 8, 12 и 24; $p < 0,05$). В эти же сроки наблюдалось и уменьшение уровня СРБ и СОЭ. Медиана СРБ снизилась с 18 до 0,6 мг/л к неделе 4 и до 0,5 мг/л к неделям 8, 12 и 24 ($p < 0,05$), СОЭ — с 30 до 5 мм/ч в каждом исследованном периоде ($p < 0,05$). Уровень СРБ нормализовался к неделе 4 независимо от исходных значений.

Все индексы активности РА продемонстрировали положительную динамику, начиная с недели 4, в каждом оценочном периоде по сравнению с исходными результатами. После недель 4, 8, 12 и 24 медиана DAS28-COЭ уменьшилась с 5,50 до 3,57; 3,30; 3,08 и 3,01 ($p < 0,05$); DAS28-CРБ — с 5,30 до 3,46; 3,23; 3,26 и 3,12 ($p < 0,05$); CDAI — с 27,0 до 17,0; 12,0; 15,0 и 12,0 соответственно ($p < 0,05$). У всех пациентов зафиксировано уменьшение боли уже к неделе 4 наблюдения. Статистически значимое улучшение функционального статуса отмечалось после недели 4 терапии и сохранялось до недели 24. Медиана индекса HAQ уменьшилась с 1,62 до 1,50 на неделях 4, 8 и 12 и до 1,12 к неделе 24 ($p < 0,05$).

Заключение. Исследование продемонстрировало, что немедицинское переключение с РТМ на ОКЗ оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; COVID-19; олокизумаб; ритуксимаб.

Контакты: Анастасия Валерьевна Федорова; fedorovaav11@yandex.ru

Для ссылки: Федорова АВ, Банщикова НЕ, Сизиков АЭ, Муллағалиев АА, Летягина ЕА, Акимова АА, Ильина НА, Курочкина ЮД, Убшаева ЮБ, Омельченко ВО, Чумасова ОА, Шкаруба НС, Королев МА. Результаты 24-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. Современная ревматология. 2024;18(3):25–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-25-31

Results of a 24-week open-label, non-interventional study on the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic

Fedorova A.V.¹, Banshchikova N.E.¹, Sizikov A.E.², Mullagaliev A.A.¹, Letyagina E.A.¹, Akimova A.A.¹, Ilyina N.A.², Kurochkina Yu.D.¹, Ubshaeva Yu.B.¹, Omelchenko V.O.¹, Chumasova O.A.², Shkaruba N.S.², Korolev M.A.¹

¹Institute of Clinical and Experimental Lymphology — branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk; ²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk

¹2, Timakova Street, Novosibirsk 630060, Russia; ²14, Yadrintsevskaya Street, Novosibirsk 630099, Russia

In the context of the new coronavirus infection (NCI) COVID-19 pandemic, the rheumatological community is facing new challenges in the treatment of immune-inflammatory rheumatic diseases (IIRDs). It has been shown that rheumatological patients have an increased risk of infections and a severe course of NCI and that IIRD therapy also influences the disease outcomes. In particular, the use of the anti-B-cell medication rituximab (RTM) is associated with a higher risk of severe NCI and increased mortality. The COVID-19 pandemic has highlighted the need to find alternative and safe treatment options for these patients. This work is the continuation of a 12-week study on the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA) after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of OKZ (Artlegia®; solution for subcutaneous administration, 160 mg/ml — 0.4 ml) for the treatment of patients with RA in real-life clinical practice after switching from RTM during the COVID-19 pandemic.

Material and methods. The study included 19 patients with a confirmed diagnosis of RA who had received RTM at a dose of 500–1000 mg twice every 14 days at least 6 months ago. As disease activity increased, RTM was replaced with OKZ while therapy with synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) was continued. At weeks 0, 4, 8, 12 and 24 after switching the biologic DMARD, the number of tender (TJN) and swollen (SJN) joints out of 28, pain intensity on a visual analogue scale, ESR, CRP level, disease activity indices CDAI, DAS28-ESR, DAS28-CRP, HAQ index and the safety profile of the therapy were assessed at each visit.

Results and discussion. After 4, 8, 12 and 24 weeks of OKZ administration, there was a statistically significant decrease in mean TJN (from 10 to 6.0, 3.0, 5.0 and 4.0, respectively; $p < 0.05$) and SJN (from 7.0 to 3.0 by week 4 and to 2.0 by weeks 8, 12 and 24; $p < 0.05$). At the same time, a decrease in CRP and ESR values was also observed: median CRP decreased from 18 to 0.6 mg/l by week 4 and to 0.5 mg/l by weeks 8, 12 and 24 ($p < 0.05$), ESR from 30 to 5 mm/h in each study period ($p < 0.05$). CRP levels normalized by week 4, regardless of baseline values.

All RA activity indices showed a positive dynamic compared to baseline values from week 4 onwards in each assessment period. After weeks 4, 8, 12 and 24, the median DAS28-ESR decreased from 5.50 to 3.57; 3.30; 3.08 and 3.01 ($p < 0.05$); DAS28-CRP — from 5.30 to 3.46; 3.23; 3.26 and 3.12 ($p < 0.05$); CDAI — from 27.0 to 17.0; 12.0; 15.0 and 12.0 ($p < 0.05$), respectively. All patients showed a decrease in pain by the 4th week of observation. A statistically significant improvement in functional status was observed after the 4th week of therapy and was maintained until week 24. The median HAQ index decreased from 1.62 to 1.50 at weeks 4, 8 and 12 and to 1.12 at week 24 ($p < 0.05$).

Conclusion. The study showed that the non-medical switch from RTM to OKZ during the COVID-19 pandemic was effective and safe.

Keywords: rheumatoid arthritis; COVID-19; olokizumab; rituximab.

Contact: Anastasia Valerievna Fedorova; fedorovaav11@yandex.ru

For reference: Fedorova AV, Banshchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Akimova AA, Ilyina NA, Kurochkina YuD, Ubshaeva YuB, Omelchenko VO, Chumasova OA, Shkaruba NS, Korolev MA. Results of a 24-week open-label, non-interventional study on the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):25–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-25-31

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 ревматологическое сообщество столкнулось с новыми проблемами терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Было установлено, что пациенты с ИВРЗ имеют более высокий риск заражения НКИ и последующей госпитализации по сравнению с общей популяцией и повышенный риск неблагоприятных исходов, который ассоциирован с высокой активностью заболевания, сопутствующей патологией и особенностями терапии, в частности с лечением глюкокортикоидами и ритуксимабом (РТМ) [1–3]. Анализ клинических исходов COVID-19 в когорте пациентов Новосибирской области, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), показал, что 45,7% из них проводилась терапия РТМ и в данной группе был статистически значимо повышен риск тяжелого и крайне тяжелого течения НКИ и развития пневмонии; все случаи летальных исходов были зафиксированы в группе пациентов, использовавших РТМ [4]. У большинства пациентов ревматологического профиля, находящихся на иммуносупрессивной

терапии, вакцинация против SARS-CoV-2, вызывающего НКИ, дает положительный результат, однако анти-В-клеточная терапия снижает эффективность иммунного ответа, что ограничивало применение РТМ в условиях пандемии COVID-19 [5].

Одним из проявлений иммунного ответа при НКИ является повышение уровня фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1 β (в течение 1–2 дней) и ИЛ6 (более длительно) [6, 7]. Некоторые ГИБП и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), применяемые в терапии ИВРЗ, не только не увеличивают риск неблагоприятного исхода НКИ, но и назначаются при тяжелом течении этой инфекции, осложненном цитокиновым штормом [8]. В таких случаях рекомендовано использование ГИБП следующих групп: ингибиторов рецептора ИЛ6 (иИЛ6Р), ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6), ингибиторов рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β , а также ингибиторов Янус-киназ (иЯК) [7–9].

Препараты из группы иИЛ6 в данном контексте заслуживают особого внимания. В ряде исследований установлено,

что уровень ИЛ6 значительно повышен при тяжелой НКИ и в совокупности с гиперпродукцией СРБ обладает относительно высокой специфичностью и чувствительностью для прогнозирования дыхательной недостаточности, в том числе требующей респираторной поддержки [10]. Более того, ИЛ6 может стимулировать секрецию различных белков острой фазы, способствуя гиперактивации иммунных клеток и поражению органов-мишеней при цитокиновом шторме [10]. В связи с этим пациентам с ИВРЗ, получающим ГИБП из группы иИЛ6, было рекомендовано продолжение такой терапии в условиях пандемии COVID-19 [10].

В настоящее время в Российской Федерации в клинической практике для ингибирования ИЛ6 используется препарат олокизумаб (ОКЗ, Артлегиа®)¹ — гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) моноклональное антитело, относящееся к изотипу IgG4к, которое селективно связывается с человеческим ИЛ6 и эффективно нейтрализует его эффекты *in vivo* и *in vitro*. Эффективность и безопасность ОКЗ были проверены в рамках международной клинической программы CREDO, состоявшей из трех 24-недельных клинических исследований и одного продленного до 126 нед наблюдения, включавшего 2444 пациента из 19 стран со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом (РА) и с недостаточной эффективностью или непереносимостью как БПВП, так и ГИБП. В исследование было разрешено отбирать пациентов, ранее получавших РТМ, при условии, что он был отменен не менее чем за 24 нед до исходного визита.

В связи с повышенным риском тяжелого течения и неблагоприятных исходов НКИ у пациентов с ИВРЗ, особенно у получающих анти-В-клеточный ГИБП РТМ, возникла потребность в поиске альтернативных программ терапии в условиях пандемии COVID-19.

Ранее были опубликованы результаты 12-недельного исследования безопасности терапии ГИБП ОКЗ у пациентов с РА, согласно которым переключение с РТМ на ОКЗ оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19 [11]. Продолжение наблюдения за этими пациентами играет важную роль для оценки удержания эффекта терапии, регистрации отсроченных нежелательных явлений (НЯ), а также ввиду появления новых штаммов SARS-CoV-2, обуславливающих различные варианты течения НКИ [7, 11].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности ОКЗ в лечении пациентов с РА в реальной клинической практике после немедического переключения с РТМ в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе ревматологических отделений клиник Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН) и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (Новосибирск). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН 22.11.2021.

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше с диагнозом РА, соответствовавшие критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и получившие ранее не менее 1 курса лечения РТМ, который был отменен по эпидемиологическим причинам. Назначение препарата ОКЗ (Артлегиа®) в виде раствора для подкожного введения 160 мг/мл — 0,4 мл проводилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению РА и инструкцией производителя. От момента последней инфузии РТМ до начала терапии ОКЗ прошло не менее 6 мес. Смена РТМ на ОКЗ не влияла на ха-

Характеристика больных (n=19), Me [25-й; 75-й перцентили]
Characteristics of patients (n=19), Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Значение
Возраст, годы	60,0 [53,0; 67,0]
Возраст начала болезни, годы	42,0 [32,0; 59,0]
Длительность болезни, годы	15,0 [7,5; 20,5]
ЧБС (из 28)	10,0 [7,0; 16,0]
ЧПС (из 28)	8,0 [4,0; 10,0]
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм	50,0 [45,0; 60,0]
Оценка активности заболевания пациентом по ВАШ, мм	50,0 [50,0; 60,0]
Оценка активности заболевания врачом по ВАШ, мм	50 [45,0; 50,0]
CDAI	27 [20,0; 35,5]
DAS28-COЭ	5,5 [5,05; 6,34]
DAS28-СРБ	5,32 [4,575; 5,975]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	30 [17,0; 54,5]
СРБ, мг/л	18 [10,0; 38,89]
HAQ	1,625 [1,375; 1,94]
РФ, Ед/мл	139,0 [29,0; 342,5]
АЦЦП, Ед/мл	98,0 [23,9; 300,0]
Число курсов РТМ до назначения ОКЗ	5,0 [2,5; 6,0]
Период между последним введением РТМ и переключением на ОКЗ, мес	15,0 [14,0; 24,0]

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

¹Производство АО «Р-Фарм», Россия.

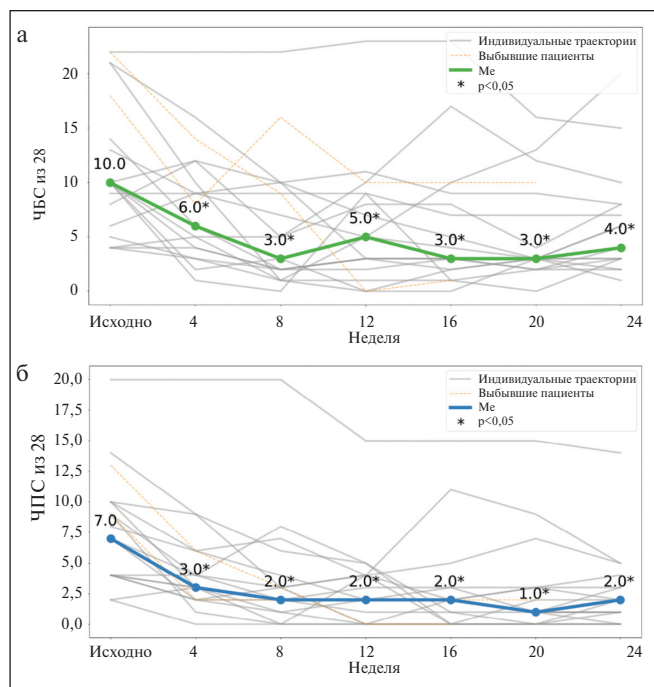


Рис. 1. Динамика суставного счета: а – ЧБС из 28; б – ЧПС из 28

Fig. 1. Dynamics of joint count test: а – TJN out of 28; б – SJN out of 28

рактер или объем фоновой противоревматической терапии. Пациенты продолжали лечение назначенными ранее БПВП, глюкокортикоидами в стабильной дозе <15 мг/сут и по требованию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Общая продолжительность исследования составила 24 нед, включая визиты для введения ОКЗ и визиты наблюдения. До отбора в исследование всем пациентам выполнялся скрининг на латентный туберкулез, вирусные гепатиты и ВИЧ.

В исследование вошли 19 больных РА в возрасте от 26 до 74 лет; медиана возраста – 60 лет, продолжительности заболевания – 15 лет. Исходная медиана индекса DAS28-СОЭ – 5,5, DAS28-СРБ – 5,32. Медиана числа курсов РТМ до назначения ОКЗ составила 5, времени между последним введением РТМ и переключением на ОКЗ – 15 мес (см. таблицу).

На неделях 0, 4, 8, 12 и 24 после начала терапии ОКЗ оценивались число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), СОЭ по Вестергрену и уровень СРБ, а также функциональный статус по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire). Для определения эффективности терапии использовались индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Безопасность терапии оценивали по частоте и тяжести НЯ.

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере с помощью библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn для языка Python. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение парных измерений выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

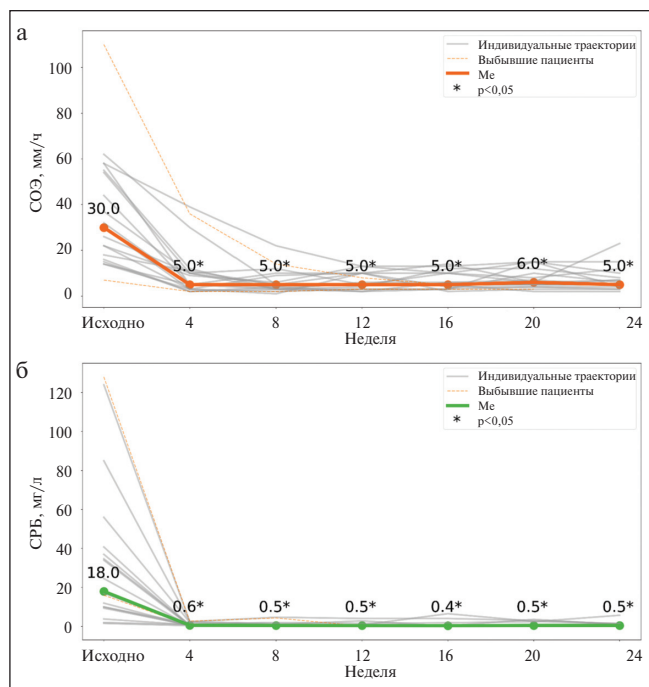


Рис. 2. Динамика лабораторных маркеров воспаления: а – СОЭ по Вестергрену; б – СРБ

Fig. 2. Dynamics of laboratory markers of inflammation: а – ESR according to Westergren; б – CRP

Результаты. У всех пациентов после недель 4, 8, 12 и 24 введения ОКЗ отмечено статистически значимое снижение медианы ЧБС (с 10,0 до 6,0, 3,0, 5,0 и 4,0 соответственно; $p < 0,05$; рис. 1, а). Статистически значимая положительная динамика ЧПС также отмечалась уже после 4 нед лечения и сохранялась через 8, 12 и 24 нед ($p < 0,05$; см. рис. 1, б).

Анализ динамики лабораторных маркеров воспаления продемонстрировал статистически значимое снижение уровня СРБ и СОЭ уже с недели 4 терапии. Достигнутое улучшение сохранялось через 8, 12 и 24 нед. Медиана концентрации СРБ уменьшилась с 18 до 0,6 мг/л к неделе 4 и до 0,5 мг/л к неделям 8, 12 и 24 ($p < 0,05$), медиана СОЭ – с 30 до 5 мм/ч во всех случаях ($p < 0,05$; рис. 2, а, б). Независимо от исходных значений уровень СРБ к неделе 4 нормализовался.

Оценка индексов активности показала их положительную динамику по сравнению с исходными значениями после 4, 8, 12 и 24 нед. Медиана DAS28-СОЭ уменьшилась с 5,50 до 3,57; 3,30; 3,08 и 3,01 ($p < 0,05$); DAS28-СРБ – с 5,30 до 3,46; 3,23; 3,26 и 3,12 ($p < 0,05$); CDAI – с 27,0 до 17,0; 12,0; 15,0 и 12,0 соответственно ($p < 0,05$; рис. 3, а–в).

Статистически значимое улучшение функционального статуса пациентов отмечалось уже через 4 нед терапии и сохранялось через 8, 12 и 24 нед (рис. 4). Медиана индекса HAQ уменьшилась с 1,62 до 1,50 на неделях 4, 8 и 12 и до 1,12 к неделе 24 ($p < 0,05$).

Через 4 нед после начала лечения все пациенты отметили уменьшение боли, сохранявшееся и через 24 нед (рис. 5). Медиана боли по ВАШ уменьшилась с 50 до 40 мм через 4 нед и до 20 мм через 24 нед ($p < 0,05$).

Безопасность. На фоне 6-месячной терапии ОКЗ, назначавшимся согласно инструкции по медицинскому при-

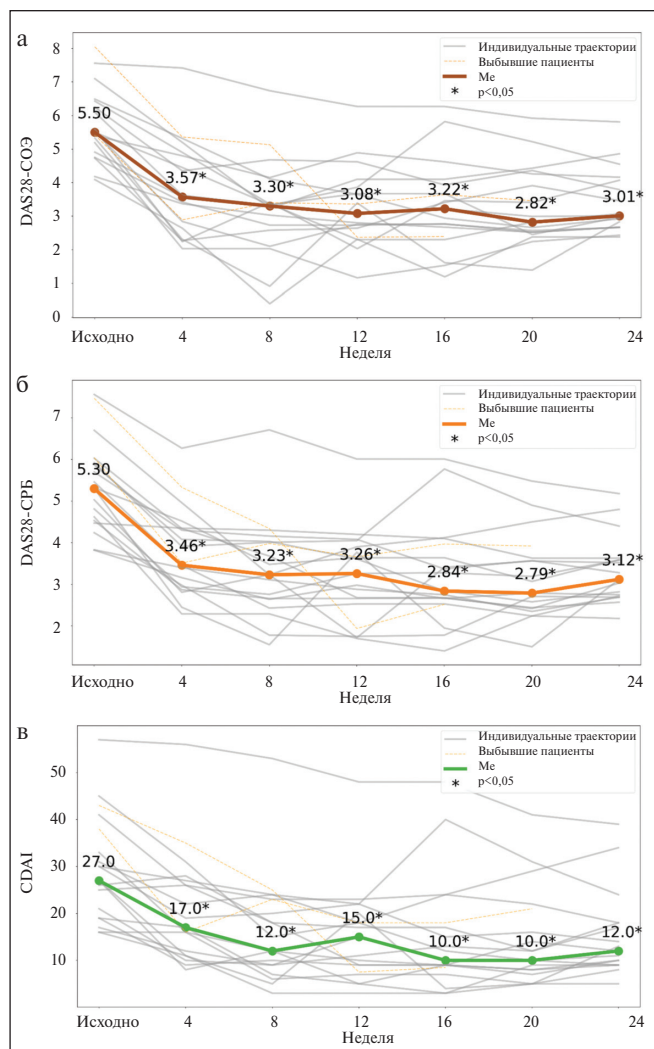


Рис. 3. Динамика индексов активности: а – DAS28-CO₂; б – DAS28-CRP; в – CDAI

Fig. 3. Dynamics of activity indices: a – DAS28-ESR; б – DAS28-CRP; в – CDAI

менению, не зарегистрировано НЯ. За время наблюдения у пациентов не отмечено случаев НКИ. Таким образом, терапия ОКЗ оказалась безопасной и эффективной в условиях пандемии НКИ.

Обсуждение. Пандемия COVID-19 показала необходимость внесения коррективов в терапию ИВРЗ, что связано с негативным влиянием некоторых БПВП и ГИБП на течение и исходы НКИ у пациентов ревматологического профиля. В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России по ведению больных ИВРЗ в период пандемии COVID-19, а также рекомендациями EULAR следует продолжать терапию НПВП, БПВП, иммуносупрессивными препаратами и ГИБП, за исключением РТМ [12, 13]. Показано, что пожилой возраст, коморбидность, прием глюкокортикоидов, микофенолата мофетила и терапия РТМ являются факторами риска тяжелого течения НКИ [14]. Деплеция В-клеток на фоне лечения РТМ ассоциирована с повышенной предрасположенностью к НКИ, ее тяжелым течением и повышенной летальностью [15]. При отсутствии жизненных показаний для продолжения терапии РТМ следует пере-

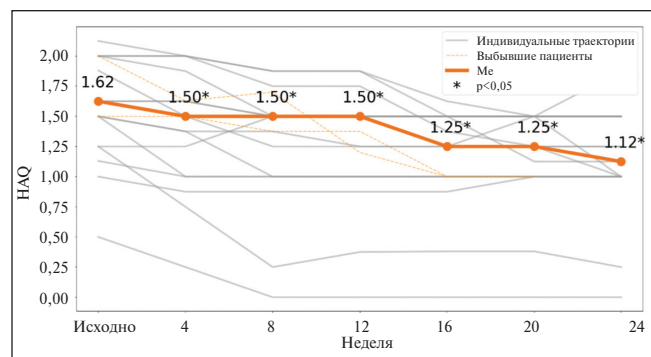


Рис. 4. Динамика индекса HAQ
Fig. 4. Dynamics of the HAQ index

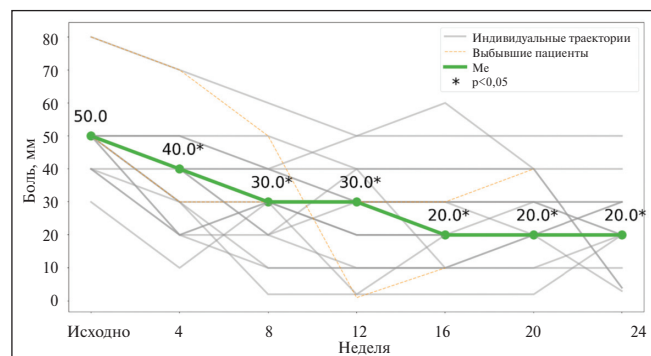


Рис. 5. Динамика интенсивности боли по ВАШ
Fig. 5. Dynamics of pain intensity according to VAS

смотреть необходимость введения препарата и сделать выбор в пользу альтернативного варианта терапии [12, 13]. В связи с этим важная задача в период пандемии НКИ – переключение пациентов, находящихся на программной терапии РТМ, на другие ГИБП с более надежным профилем безопасности.

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о переключении больных РА с РТМ на ОКЗ. Наиболее схожее по дизайну исследование было выполнено А.А. Барановым и соавт. [16], которые проанализировали безопасность и эффективность замены РТМ на тоцилизумаб (иИЛ6Р) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Результаты этого исследования демонстрируют достижение ремиссии артрита в 64% случаев после 6 мес терапии, системных проявлений – в 80% случаев после 12 мес терапии, а также сопоставимую частоту инфекционных НЯ. Таким образом, близкие по дизайну исследования показывают эффективность моноклональных антител к ИЛ6Р при переключении с РТМ без повышения риска инфекционных НЯ.

При выборе ГИБП для переключения с РТМ в условиях пандемии COVID-19 важное значение имеют потенциальная эффективность такой терапии, а также оценка профиля безопасности препарата с фокусом на вирусные и бактериальные инфекции. Согласно данным J.A. Sparks и соавт. [17], в период пандемии COVID-19 терапия РТМ или иЯК была ассоциирована с более тяжелым течением НКИ, в то время как для препаратов из группы иИЛ6Р такая связь не выявлена. В анализе В. MacKenna и соавт. [18] терапия РТМ также приводила к повышенному риску летального исхода НКИ, в то время как ГИБП других классов, в том числе иИЛ6Р, продемонстрировали благоприятный профиль безопасности.

и могли использоваться для лечения осложнений COVID-19. В докладе ВОЗ на основании данных фармаконадзора у пациентов с РА установлена обратная связь терапии иИЛ6Р с тяжестью течения НКИ, что подтверждает высокую безопасность применения таких препаратов при ИВРЗ [19].

В условиях пандемии COVID-19 также показаны эффективность и безопасность препаратов из группы иИЛ6. Т.В. Гома и соавт. [20] при анализе применения ОКЗ у пациентов с COVID-19 отметили его позитивное действие на клинические и лабораторные показатели воспаления у тяжелых пациентов с выраженными воспалительными изменениями и нарушением функции дыхания. По данным В.Н. Антонова и соавт. [21], на фоне терапии ОКЗ более чем у 600 больных НКИ наблюдалась положительная динамика клинических и лабораторных параметров. Согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению НКИ, ОКЗ был одобрен для лечения пациентов с умеренной, тяжелой и критической формами COVID-19, что явилось решающим преимуществом ГИБП в условиях пандемии, особенно у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений [22]. На выбор прямого иИЛ6 для переключения пациентов в большей мере повлияли сообщения о том, что блокада ИЛ6Р может сопровождаться повышением уровня свободного цитокина в плазме крови. Данный эффект снижал частоту достижения ремиссии у больных РА [23], ассоциировался с риском субклинического воспаления и ранних обострений при гигантоклеточном артериите [24] и ухудшал исход НКИ

[25]. Таким образом, согласно данным литературы и результатам настоящего исследования, можно сделать вывод, что прямой иИЛ6 ОКЗ является препаратом выбора для переключения с РТМ при РА.

Еще одним важным наблюдением в нашем исследовании является быстрая нормализация уровня СРБ независимо от исходных значений. Так, уже к 4-й неделе терапии ОКЗ медиана концентрации СРБ снижалась с 18,0 до 0,6 мг/л. Высокий уровень СРБ при РА является маркером системного воспаления и рентгенологического прогрессирования, он также связан с высоким риском сердечно-сосудистых событий, что, несомненно, играет существенную роль в повышении риска летальности [26, 27]. Из этого следует, что оценка динамики уровня СРБ при РА важна и для профилактики кардиоваскулярных катастроф.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов: ОКЗ, моноклональное антитело против ИЛ6, продемонстрировал безопасность и эффективность при переключении с РТМ во время пандемии COVID-19. В нашем исследовании не наблюдалось повышения риска заражения НКИ, развития серьезных инфекционных НЯ или летальных исходов. Вместе с тем у всех участников исследования регистрировалась быстрая положительная динамика лабораторных маркеров воспаления и индексов активности заболевания.

Заключение. Настоящая работа показала, что немедицинское переключение с РТМ на ОКЗ оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ahmed S, Gasparyan AY, Zimba O. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021 Feb;41(2):243-256. doi: 10.1007/s00296-020-04764-5.
- Bournia VK, Fragoulis GE, Mitrou P, et al. Different COVID-19 outcomes among systemic rheumatic diseases: a nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Mar 1;62(3):1047-1056. doi: 10.1093/rheumatology/keac422
- Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum*. 2022 May;74(5):766-775. doi: 10.1002/art.42030.
- Королев МА, Лetyagina EA, Сизиков АЭ и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):636-641. [Korolev MA, Letyagina EA, Sizikov AE, et al. Immuno-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: Analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):636-641 (In Russ.).]
- Grainger R, Kim AHJ, Conway R, et al. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18(4):191-204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
- Ladani AP, Loganathan M, Danve A. Managing rheumatic diseases during COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3245-3254. doi: 10.1007/s10067-020-05387-8.
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева УИ и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2023. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, Bagnenko SF, Baranov AA, et al. Interim Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). 2023]. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=458540>
- Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Steering Committee. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020 May;2(5):e250-e253. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3
- Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheum*. 2020 Sep;72(9):e1-e12. doi: 10.1002/art.41437.
- Yang L, Xie X, Tu Z, et al. Correction: The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Aug 31;6(1):326. doi: 10.1038/s41392-021-00744-8.
- Акимова АА, Баншикова НЕ, Сизиков АЭ и др. Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. Научно-практическая ревматология. 2023;61(1):25-33. [Akimova AA, Bانشchikova NE, Sizikov AE, et al. Results of a 12-week open-label, noninterventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic (review). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023;61(1):25-33. (In Russ.).]
- Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):24-31. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2024;62(1):24-31. (In Russ.).]
- Насонов ЕЛ. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):32-54.

- [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2024; 62(1):32-54. (In Russ.)].
14. Landewe RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006. Epub 2022 Feb 23.
15. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология, 2021;59(3):239-254.
- [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):239-254. (In Russ.)].
16. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(1):37-56.
- [Baranov AA, Alexeeva EI, Bzarova TM, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(1):37-56. (In Russ.)].
17. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Sep; 80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418.
18. MacKenna B, Kennedy NA, Mehrkar A, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with immune-mediated inflammatory diseases and immune-modifying therapies: a nationwide cohort study in the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol*. 2022 Jul;4(7):e490-e506. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00098-4.
19. Derroncourt A, Schmidt J, Duhaut P, et al. COVID-19 in DMARD-treated patients with inflammatory rheumatic diseases: Insights from an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022 Feb;36(1):199-209. doi: 10.1111/fcp.12695.
20. Гома ТВ, Калягин АН, Рыжкова ОВ, Соловьева НС. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2):86-95.
- [Goma TV, Kalyagin AN, Ryzhkova OV, Solovjeva NS. Efficacy of oloclizumab in treatment of COVID-19 patients. *Acta biomedica scientifica*. 2022;7(5-2):86-95. (In Russ.)].
21. Антонов ВН, Игнатова ГЛ, Прибыткова ОВ и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. Терапевтический архив. 2020;92(12):148-154.
- [Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, et al. Experience of oloclizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):148-154. (In Russ.)].
22. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология, 2021;59(3):239-254.
- [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(3):239-254. (In Russ.)].
23. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1074-81. doi: 10.3899/jrheum.121389.
24. Berger CT, Rebholz-Chaves B, Recher M, et al. Serial IL-6 measurements in patients with tocilizumab-treated large-vessel vasculitis detect infections and may predict early relapses. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1012-1014. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214704.
25. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):814-818. doi: 10.1002/jmv.25801. Epub 2020 Apr 15.
26. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Feb;51(1):219-229. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005.
27. Омелченко ВО, Летагина ЕА, Королев МА, Поспелова ТИ. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите и его ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019; 34(1):107-117.
- [Omelchenko VO, Letyagina EA, Korolev MA, Pospelova TI. Atherosclerotic lesion of carotid arteries in rheumatoid arthritis and its association with cardiovascular risk factors. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2019;34(1):107-117. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2024/15.05.2024/18.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания НИИ КЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (проект № FWNR-2023-0009).

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 the Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS state assignment (project № FWNR-2023-0009).

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.

Федорова А.В. <https://orcid.org/0009-0004-3285-0568>
 Банщикова Н.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0900-1600>
 Сизиков А.Э. <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>
 Муллагалиев А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5213-5658>
 Летагина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-6275-2924>
 Акимова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1099-3256>
 Ильина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8633-0662>

Курочкина Ю.Д. <https://orcid.org/0000-0002-7080-777X>
 Убшаева Ю.Б. <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>
 Омелченко В.О. <https://orcid.org/0000-0001-6606-7185>
 Чумасова О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3797-6392>
 Шкаруба Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-7676-6166>
 Королев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>