

Динамика маркеров воспаления и уровня интерлейкина 6 на фоне терапии олокизумабом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования

А.С. Авдеева, Т.А. Лисицына, А.А. Абрамкин, М.Е. Диатроптов, Е.Л. Насонов

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Авдеева Анастасия Сергеевна, 9056249400@mail.ru
Contacts: Anastasia Avdeeva, 9056249400@mail.ru

Поступила 26.01.2026
Принята 11.03.2026

Цель исследования — оценить влияние олокизумаба (ОКЗ) на уровень острофазовых показателей, содержание интерлейкина (ИЛ) 6 и его растворимых рецепторов (рИЛ-6Р) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и коморбидной депрессией.

Материал и методы. Включено 125 больных РА с коморбидной депрессией, из них 102 (81,6%) женщины, средний возраст — 48,5±12,6 года; у большинства (86,4%) отмечалась высокая активность РА, а также неэффективность стабильной 12-недельной терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП). У 34 (27,2%) пациентов была выявлена неэффективность одного или более генно-инженерных биологических препаратов. На неделе 0 все пациенты рандомизированы методом последовательных номеров в соотношении 2:2:1 в одну из трех групп: в группе 1 ($n=49$) проводилось лечение сБПВП + ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели (к4н); в группе 2 ($n=51$) — лечение сБПВП + ОКЗ 64 мг подкожно к4н + психотерапия (ПФТ); в группе 3 ($n=25$) — лечение сБПВП + ПФТ. Продолжительность исследования составила 24 недели. Концентрацию ИЛ-6 в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (Bio-Rad, США) и методом иммунохемилюминесценции (ИХЛ) на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария); уровень кальпротектина (КП) и рИЛ-6Р — методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Применение ОКЗ сопровождалось статистически значимым снижением по группе в целом уровня С-реактивного белка (СРБ) и КП. Нормализация уровня СРБ отмечалась через 4 недели от начала терапии ($p<0,05$). При сравнении групп пациентов, достигших ($n=50$) и не достигших ремиссии ($n=50$) по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ) к 24-й неделе терапии ОКЗ, отмечены статистически значимые различия по концентрации КП, медиана которой составила 1,54 [1,2; 2,56] и 2,42 [1,5; 4,54] мкг/мл соответственно ($p=0,022$). В то же время уровень СРБ в этих группах существенно не различался:

0,45 [0,2; 0,7] и 0,6 [0,2; 0,9] мг/мл соответственно. Наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ИЛ-6 по группе в целом в 5,5 раза после 12 недель и в 3,5 раза после 24 недель терапии. Уровень рИЛ-6Р снижался по группе в целом и среди пациентов с хорошим ответом на терапию ($p<0,05$).

Заключение. Таким образом, на фоне лечения ОКЗ наблюдается снижение уровня острофазовых показателей, КП, ИЛ-6 (при использовании метода ИХЛ) и рИЛ-6Р. КП можно считать более чувствительным маркером для оценки воспаления на фоне терапии ОКЗ по сравнению с СРБ.

Ключевые слова: олокизумаб, ревматоидный артрит, кальпротектин, интерлейкин 6, растворимые рецепторы ИЛ-6

Для цитирования: Авдеева АС, Лисицына ТА, Абрамкин АА, Диатроптов МЕ, Насонов ЕЛ. Динамика маркеров воспаления и уровня интерлейкина 6 на фоне терапии олокизумабом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):160–167.

DYNAMICS OF INFLAMMATORY MARKERS AND INTERLEUKIN 6 LEVELS DURING OLOKIZUMAB THERAPY: RESULTS OF A SINGLE-CENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Anastasia S. Avdeeva, Tatiana A. Lisitsyna, Anton A. Abramkin, Mikhail E. Diatroptov, Evgeny L. Nasonov

The aim — to evaluate the effect of olokizumab (OKZ) on acute-phase reactants, interleukin (IL) 6, and its soluble receptor (sIL-6R) levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and comorbid depression.

Material and methods. A total of 125 patients with RA and comorbid depression were included, including 102 (81.6%) women, with a mean age of 48.5±12.6 years. The majority (86.4%) had high RA activity and had failed stable 12-week therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Thirty-four (27.2%) patients had failed one or more biological agents. At week 0, all patients were randomized using the sequential numbers method in a 2:2:1 ratio to one of three groups: Group 1 received treatment with sDMARDs + OKZ 64 mg subcutaneously once every 4 weeks ($n=49$); group 2 — sDMARDs + OKZ 64 mg subcutaneously + psychopharmacotherapy (PPT) ($n=51$); group 3 — sDMARDs + PFT ($n=25$). The study duration was 24 weeks. Serum IL-6 concentrations were determined using xMAP multiplex technology on a Bio-Plex Array System analyzer (Bio-Rad, USA) and immunochemiluminescence assay (ICL) on a Cobas e411 analyzer (Roche, Switzerland).

Results. The use of OKZ was accompanied by a significant decrease in the level of C-reactive protein (CRP) and calprotectin (CP) in the group as a whole; normalization of the CRP level was noted 4 weeks after the start of therapy ($p<0.05$). When comparing the groups of patients who achieved ($n=50$) and did not achieve remission ($n=50$) according to the EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria (according to DAS28-CRP (Disease Activity Score 28 with CRP determination)) by 24 weeks of OKZ therapy, significant differences were noted in the concentration of CP (respectively, 1.54 [1.2; 2.56] versus 2.42 [1.5; 4.54] µg/ml; $p=0.022$) in contrast to CRP (0.45 [0.2; 0.7] versus 0.6 [0.2; 0.9] mg/ml). There was a significant decrease in the concentration of IL-6 in the group

as a whole by 5.5 times after 12 weeks and by 3.5 times after 24 weeks of therapy. The level of sIL-6R decreased in the group as a whole and among patients with a good response to therapy ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, the use of OKZ is accompanied by a decrease in the levels of acute-phase reactants, CRP, IL-6, and sIL-6R. CRP can be considered a more sensitive marker for assessing inflammation during OKZ therapy compared to CRP.

Key words: olokizumab, rheumatoid arthritis, calprotectin, interleukin 6, soluble IL-6 receptors

For citation: Avdeeva AS, Lisitsyna TA, Abramkin AA, Diatropov ME, Nasonov EL. Dynamics of inflammatory markers and interleukin 6 levels during olokizumab therapy: Results of a single-center randomized controlled trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):160–167 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-160-167

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. РА является наиболее частым и тяжелым хроническим воспалительным заболеванием суставов, распространенность которого в популяции составляет 0,5–1%. Отсутствие эффективной терапии РА приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [2].

Среди провоспалительных цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, центральное место в развитии суставной деструкции и системного воспаления занимает интерлейкин (ИЛ) 6 – плейотропный цитокин, имеющий широкий спектр биологической активности и действующий на различные типы клеток [3–8]. Сигнал от ИЛ-6 опосредуется через систему ИЛ-6 рецептора (ИЛ-6Р), состоящего из двух функциональных мембранных протеинов. Существование ИЛ-6Р как в трансмембранной (МИЛ-6Р), так и в растворимой (р) формах (РИЛ-6Р), определяет три основные формы сигнализации ИЛ-6: классическая сигнализация (classical signaling), транс-сигнализация (trans-signalling) и транс-презентация (trans-presentation), или кластерная сигнализация [3].

Повышение уровня ИЛ-6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови коррелирует со стадией РА, концентрацией ревматоидного фактора (РФ), лейкоцитарной инфильтрацией синовиальной ткани, тяжестью деструктивного поражения суставов и дисфункцией эндотелия. В связи с этим значительный интерес представляет класс препаратов, специфичных в отношении как ИЛ-6Р, так и самого ИЛ-6 [9]. Особое внимание привлекают гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6 – олокизумаб (ОКЗ), специфически связывающийся с сайтом 3 ИЛ-6, ограничивая способность ИЛ-6 формировать гексамерный комплекс и тем самым блокируя активацию сигнального пути JAK-STAT [10, 11]. Фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность ОКЗ при РА были доказаны в трех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) CREDO I–III [12–14] и последующем за ними открытым исследовании, включившем 2104 пациента [15].

Ключевым аспектом лечения пациентов с РА является объективная оценка активности воспаления, для чего анализируется широкий спектр клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Одним из ведущих аспектов лабораторной диагностики РА является исследование уровня маркеров воспаления в крови: скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка, ферритина, прокальцитонина, аполипопротеина А1, кальпротектина (КП) и др. Анализ маркеров воспаления позволяет оценить активность болезни, характер прогрессирования и прогноз

исходов хронического воспалительного процесса, а также эффективность проводимой терапии [16]. Одним из перспективных показателей активности воспаления является КП. КП – нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36,5 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул – S100A8 и S100A9 (MRP14/MRP8, кальгранулин А/В). Он оказывает провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствует развитию воспалительного процесса *in vivo* [17, 18], является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток [19]. Учитывая стабильность КП при комнатной температуре, легкость его обнаружения в образцах сыворотки и плазмы, роль сывороточного КП в качестве диагностического и прогностического маркера широко обсуждается

Цель настоящего исследования – оценка влияния олокизумаба на уровень острофазовых показателей, кальпротектина, содержание интерлейкина 6 и его растворимых рецепторов.

Материал и методы

Проведено одноцентровое, проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование фазы IV для оценки эффективности препарата ОКЗ в отношении симптомов депрессии у больных РА умеренной/высокой степени активности, недостаточно контролируемой синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), которое было одобрено Локальным этическим комитетом и Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 22.12.2020).

Всего в исследование включено 125 человек. Исходно средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 12,6$ года, в этой группе было 102 (81,6%) женщины. Все пациенты при включении получали сБПВП, преимущественно метотрексат ($n=68$; 54,4%) и лефлуномид ($n=43$; 34,4%); 82 (65,6%) пациента получали малые дозы глюкокортикоидов (ГК). У 34 (27,2%) пациентов в анамнезе отмечена неэффективность одного или более генно-инженерного биологического препарата, преимущественно ($n=20$; 16%) ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α). Истинный «трудный для лечения» («difficult-to-treat») фенотип РА был отмечен у 12 (9,6%) больных.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, на неделе 0 рандомизировались методом последовательных номеров в соотношении 2:2:1 в одну из трех групп: в группе 1 ($n=49$) проводилось лечение сБПВП + ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели (к4н); в группе 2 ($n=51$) – лечение сБПВП + ОКЗ 64 мг подкожно к4н + психофармакотерапия (ПФТ); в группе 3 ($n=25$) – лечение сБПВП + ПФТ.

Продолжительность исследования составила 24 недели. Больные наблюдались ежемесячно. На 12-й и 24-й неделях исследования проводилась оценка эффективности лечения в отношении симптомов депрессии и активности РА. Если пациенты в группе 3 (сБПВП + ПФТ) к 12-й неделе исследования не достигали низкой активности по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ), им добавлялся к лечению ОКЗ, и они переводились в группу 2. При выбывании пациента из исследования по любой причине вместо него включался новый.

Оценка активности РА и эффективности терапии проводилась ревматологом с помощью индексов DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index) на каждом визите ежемесячно [20].

Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания); верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл). Уровень КП в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы «Bulhmann Laboratories AG» (Швейцария) в мкг/мл; уровень рИЛ-6Р в нг/мл измеряли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы «Cloud-Clone Corp» (КНР).

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови измерялась с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (Bio-Rad, США) в составе панели 27 цитокинов (ИЛ-1 β , антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, основной фактор роста фибробластов (ФРФ), гранулоцитарный колонизирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон γ (ИФН- γ)), ИФН- γ -индуцируемый белок (IP-10, interferon gamma-induced protein 10), моноцит-хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), макрофагальный белок воспаления (MIP, macrophage inflammatory protein) 1 α , MIP-1 β , тромбоцитарный фактор роста (ТФР) β , хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted), ФНО- α , сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) в пг/мл и методом иммунохемилюминесценции (ИХЛ) на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария) у пациентов и 30 здоровых доноров, подобранных по полу и возрасту. Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом – Me [25-й; 75-й процентиля]. При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнение между группами с использованием критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи

критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная оценка эффективности 24-недельной терапии ОКЗ в сочетании с ПФТ или без нее в отношении активности РА, функциональных ограничений, показателей, оцениваемых самим пациентом (боль, усталость, качество жизни), частоты и выраженности коморбидной депрессии была представлена нами в печати ранее [21]. Целью данного исследования была оценка динамики лабораторных биомаркеров на фоне терапии ОКЗ, в связи с чем пациенты из групп сБПВП + ОКЗ и сБПВП + ОКЗ + ПФТ были объединены в общую группу, а пациенты, получавшие сБПВП + ПФТ, составили группу сравнения. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

До начала терапии 93% пациентов, которым в последующем был назначен ОКЗ, соответствовали высокой воспалительной активности РА; значения индексов DAS28-СРБ и SDAI, частота внесуставных проявлений и концентрация СРБ у них были существенно выше (табл. 1).

На фоне терапии ОКЗ наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение активности заболелания по сравнению с исходным уровнем. К 24-й неделе лечения медиана индекса DAS28-СРБ уменьшилась до 2,57 [1,68; 3,07], SDAI – до 8,04 [3,09; 11,08], CDAI – до 8,0 [3,0; 11,0] баллов. После 24 недель терапии хороший ответ по критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) отмечался у 76 пациентов; удовлетворительный – у 23, не ответил на терапию 1 пациент.

Снижение уровня СРБ (мг/мл) до нормальных показателей наблюдалось уже через 4 недели от начала терапии ($p < 0,05$); в целом по группе уровень СРБ снизился в 59 раз после 12 и 24 недель лечения (рис. 1).

До начала терапии ОКЗ медиана уровня КП у пациентов с РА из группы ОКЗ составила 8,1 [5,14; 13,56] мкг/мл и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (4,29 [2,04; 8,32] мкг/мл) и у здоровых доноров (1,81 [1,64; 2,98] мкг/мл; $p < 0,001$). Наблюдалась статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь концентрации КП с DAS28-СРБ ($r = 0,27$), SDAI ($r = 0,29$), СРБ ($r = 0,53$) и СОЭ ($r = 0,28$). На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение концентрации КП как по группе в целом, так и у больных с хорошим или удовлетворительным ответом на терапию (табл. 2).

При сравнении групп пациентов, достигших ($n = 50$) и не достигших ремиссии ($n = 50$) по критериям EULAR (по DAS28-СРБ) к 24-й неделе терапии ОКЗ, отмечены статистически значимые различия в концентрации КП (ее медиана составила 1,54 [1,2; 2,56] и 2,42 [1,5; 4,54] мкг/мл соответственно; $p = 0,022$). В то же время уровень СРБ существенно не различался (0,45 [0,2; 0,7] и 0,6 [0,2; 0,9] мг/мл соответственно), что может свидетельствовать о большей чувствительности КП в отношении оценки активности воспаления по сравнению с СРБ.

Для оценки динамики уровня ИЛ-6 проведен анализ цитокинового профиля на панели из 27 цитокинов, хемокинов и факторов роста методом мультиплексной технологии. Уровень ИЛ-6 статистически значимо коррелировал с DAS28 ($r = 0,23$; $p = 0,004$), SDAI ($r = 0,25$; $p = 0,005$), СОЭ ($r = 0,25$; $p = 0,006$), СРБ ($r = 0,5$; $p < 0,001$) и КП ($r = 0,43$;

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатели	Группа ОКЗ (n=100)	Группа сравнения (n=25)	p
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	51,0 [38,0; 59,5]	50,0 [37,0; 58,0]	>0,05
Пол (мужчины/женщины),	17/83 (17,0/83,0)	6/19 (24,0/76,0)	>0,05
Длительность РА (мес.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	72 [35,0; 144,0]	60,0 [36,0; 120,0]	>0,05
ЧПС, Ме [25-й; 75-й процентиля]	9,0 [6,0; 12,0]	6,0 [5,0; 8,0]	<0,001
ЧБС, Ме [25-й; 75-й процентиля]	12,0 [9,5; 16,5]	12,0 [8,0; 18,0]	>0,05
DAS28-СРБ, Ме [25-й; 75-й процентиля]	5,94 [5,37; 6,4]	5,46 [4,89; 5,9]	<0,001
SDAI, Ме [25-й; 75-й процентиля]	38,3 [29,9; 46,1]	32,1 [24,0; 37,3]	0,003
CDAI, Ме [25-й; 75-й процентиля]	34,0 [26,0; 39,8]	31,0 [23,0; 34,5]	>0,05
Высокая активность РА по DAS28-СРБ, n (%)	93 (93,0)	15 (60,0)	<0,001
Клиническая стадия РА, n (%)			
– ранняя	4 (4,0)	3 (12,0)	>0,05
– развернутая	57 (57,0)	17 (68,0)	>0,05
– поздняя	39 (39,0)	5 (20,0)	>0,05
Внесуставные проявления, n (%)	38 (38,0)	3 (12,0)	0,014
Рентгенологическая стадия РА III–IV, n (%)	43 (43,0)	9 (36,0)	>0,05
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	29,7 [21,1; 58,7]	10,0 [6,7; 23,6]	<0,001
Позитивность по РФ/АЦЦП, n (%)	74 (67,3)	13 (52,0)	0,033
Принимают ГК, n (%)	73 (73,4)	9 (36,0)	<0,001

Примечание: ОКЗ – олокизумаб; РА – ревматоидный артрит; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; DAS28-СРБ – Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Score; CDAI – Clinical Disease Activity Score; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ГК – глюкокортикоиды

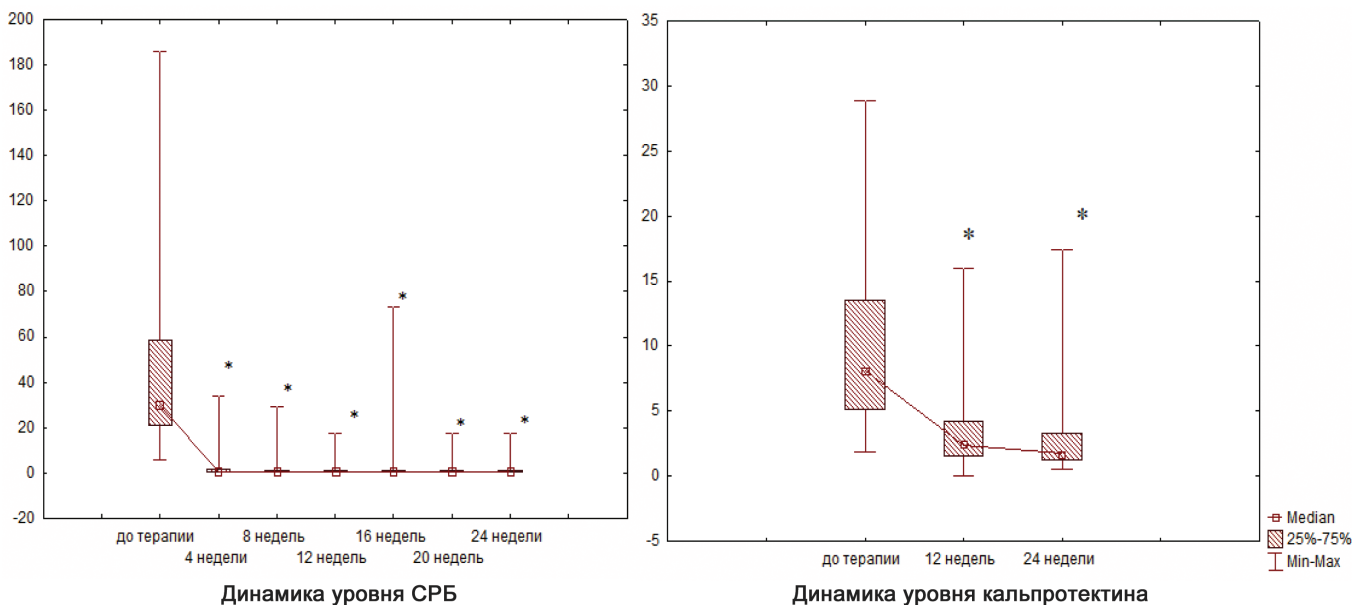


Рис. 1. Динамика уровня С-реактивного белка (СРБ; мг/мл) и кальпротектина (мкг/мл) на фоне терапии олокизумабом (ОКЗ): * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

$p < 0,001$). На фоне терапии ОКЗ отмечалось статистически значимое увеличение уровня ИЛ-6 по группе в целом в 11,5 раза после 12 недель и в 10,7 раза после 24 недель терапии; среди пациентов с хорошим эффектом отмечалось увеличение уровня ИЛ-6 в 9,3 раза через 12 недель и его стабилизация к 24-й неделе терапии. Среди пациентов с удовлетворительным/отсутствием эффекта препарата к 12-й неделе уровень ИЛ-6 увеличился в 13,7 раза и продолжал статистически значимо повышаться к 24-й неделе. Исходный уровень ИЛ-6 не различался между группами хорошего и удовлетворительного/отсутствия ответа, в то время как после 12-й и 24-й недели терапии ОКЗ уровень ИЛ-6 в группе хорошего ответа был статистически значимо ниже ($p < 0,05$). В группе сравнения уровень ИЛ-6 статистически значимо снижался после 12 недель терапии в 2,17 раза.

Учитывая полученную динамику уровня ИЛ-6, его концентрация была дополнительно проанализирована методом ИХЛ. Наблюдалась статистически значимая корреляционная взаимосвязь между уровнями ИЛ-6, измеренными двумя методами ($r = 0,85$; $p < 0,0001$). Применение ОКЗ приводило к статистически значимому снижению концентрации ИЛ-6 по группе в целом в 5,5 раза после 12 недель и в 3,5 раза после 24 недель терапии. Среди пациентов с хорошим ответом на терапию уровень ИЛ-6 также снижался через 12 и 24 недели в 5,8 и 4,4 раза соответственно. В группе пациентов с удовлетворительным/отсутствием ответа уровень ИЛ-6 статистически значимо снижался после 12 недель в 3,6 раза, существенно не изменялся после 24 недель терапии по сравнению с исходным значением и повышался по сравнению с 12-й неделей.

Таблица 2. Динамика лабораторных биомаркеров на фоне применения олокизумаба в течение 24 недель, Ме [25-й; 75-й процентиля]

Показатели	Неделя терапии	Группа ОКЗ (n=100)	Хороший ответ (n=76)	Удовлетворительный/нет ответа (n=24)	Группа сравнения (n=25)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ-6 (хМАР), пг/мл	0	16,9 [5,4; 37,9]	15,6 [4,92; 31,2]	17,8 [10,8; 37,9]	5,09 [3,21; 27,0]	0,21 [0,01; 4,26]**
	12	194,0 [113,1; 376,3]*	145,6 [80,5; 273,8]**	243,2 [162,8; 595,6]*	2,34 [0,62; 5,04]*	
	24	181,4 [108,3; 325,0]*	134,7 [64,9; 240,9]**	256,3 [208,4; 944,9]**	1,46 [0,24; 2,65]	
ИЛ-6 (ИХЛ), пг/мл	0	36,92 [9,54; 69,9]	36,84 [9,65; 69,88]	39,68 [6,12; 61,1]		1,5 [1,5; 1,7]
	12	6,67 [4,05; 14,4]*	6,4 [4,06; 11,27]*	11,0 [3,92; 26,9]*		
	24	10,27 [4,56; 29,1]*	8,44 [4,27; 22,15]**	23,2 [12,07; 45,2]*		
pИЛ-6Р, нг/мл	0	35,4 [27,2; 42,7]	34,8 [26,2; 42,2]	35,8 [28,1; 40,5]	39,5 [8,0; 43,4]	
	12	36,0 [28,2; 43,3]	35,4 [27,2; 40,8]	39,9 [31,4; 46,2]	37,2 [3,75; 51,9]	
	24	33,3 [7,99; 41,8]*	33,4 [8,5; 40,6]*	30,8 [4,75; 48,3]	7,99 [4,2; 39,6]	
КП, мкг/мл	0	8,1 [5,14; 13,6]	8,12 [5,2; 14,2]	7,12 [4,8; 9,74]	4,29 [2,04; 8,32]	1,81 [1,64; 2,98]
	12	2,37 [1,59; 4,19]*	2,14 [1,58; 3,77]*	3,05 [1,83; 4,97]*	3,15 [1,76; 6,55]	
	24	1,71 [1,28; 3,27]*	1,63 [1,26; 2,83]*	3,28 [1,84; 5,38]*	2,31 [1,64; 4,66]	

Примечание: ОКЗ – олокизумаб; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИХЛ – иммунохемиллюминесцентный метод; pИЛ-6Р – растворимый рецептор к интерлейкину 6; КП – кальпротектин; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами; * – $p < 0,05$ по сравнению с 12-й неделей; # – $p < 0,05$ между группами с хорошим ответом и удовлетворительным/отсутствием ответа

К 24-й неделе между группами хорошего ответа и удовлетворительного/отсутствия ответа уровень ИЛ-6 статистически значимо различался при измерении данного показателя двумя методами.

Концентрация pИЛ-6Р статистически значимо снижалась после 24-й недели терапии как по группе в целом, так и среди пациентов с хорошим ответом на терапию. Среди больных с удовлетворительным/отсутствием эффекта терапии уровень pИЛ-6Р не изменялся. Среди пациентов группы сравнения уровень pИЛ-6Р статистически значимо не изменялся (табл. 2).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном снижении уровня острофазовых показателей, КП, ИЛ-6 и pИЛ-6Р на фоне терапии ОКЗ. Нормальная концентрация СРБ была достигнута уже через 4 недели после первого введения препарата, а после 12-й и 24-й недели терапии его содержание снизилось в 59 раз. Таким образом, блокирование рецепторов ИЛ-6 и непосредственно ИЛ-6 вызывает сходную динамику концентрации СРБ [22].

Применение ОКЗ оказывает существенное влияние на содержание КП. В настоящее время КП рассматривается в качестве перспективного маркера активности воспаления, в том числе субклинического, у пациентов с РА. Результаты недавно проведенного крупного метаанализа, включающего в общей сложности 31 публикацию, продемонстрировали статистически значимо более высокий уровень КП у пациентов с РА по сравнению со здоровыми донорами. Содержание КП коррелировало с уровнем

острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), а также с индексами активности заболевания (DAS28, CDAI), однако не позволяло прогнозировать результаты терапии [23]. Недавние исследования продемонстрировали лучшую корреляцию уровня КП с показателями активности заболевания, включая DAS28, SDAI, CDAI, число припухших и болезненных суставов, чем стандартные острофазовые показатели, такие как СРБ и СОЭ [24, 25], что было наиболее значимо на фоне терапии ингибиторами рецепторов ИЛ-6. В работу M. Gernert и соавт. [26] было включено 69 пациентов с РА, получающих тоцилизумаб (ТЦЗ), и 45 пациентов, получающих ингибиторы ФНО-α. На фоне терапии ремиссия по CDAI была достигнута у 39 пациентов группы ТЦЗ и у 20 – в группе ингибиторов ФНО-α. В группе ТЦЗ среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии по CDAI, уровень острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) статистически значимо не различался, в то время как содержание КП было статистически значимо ниже в группе ремиссии заболевания (медиана – 992,0 [615,0; 1373,0] и 1225,0 [735,0; 2059,0] нг/мл соответственно; $p < 0,001$). В группе ингибиторов ФНО-α среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии заболевания, наблюдалась статистически значимая разница по уровням КП, СРБ и СОЭ. Мы также наблюдали позитивную корреляционную взаимосвязь содержания КП с DAS28-СРБ, SDAI, уровнем СРБ и СОЭ. Концентрация КП статистически значимо снижалась на фоне терапии и у пациентов, достигших ремиссии по DAS28-СРБ к 24-й неделе, она была статистически значимо ниже, чем у больных, не имевших ремиссии, тогда как содержание СРБ между этими группами не различалось.

Следует также отметить влияние терапии ОКЗ на уровень ИЛ-6, который был измерен двумя различными методами. По данным мультиплексного анализа цитокинов, уровень ИЛ-6 статистически значимо повышался после 12-й и 24-й недели терапии по группе в целом. У пациентов с хорошим ответом уровень ИЛ-6 стабилизировался после 24-й недели лечения, в то время как в группе с удовлетворительным/отсутствием эффекта — продолжал увеличиваться. При использовании ИХЛ отмечалось снижение концентрации ИЛ-6 по группе в целом и среди пациентов с хорошим ответом на терапию; в группе удовлетворительного/отсутствия ответа концентрация ИЛ-6 снижалась в первые 12 недель, а затем повышалась и через 24 недели существенно не отличалась от исходного уровня. Эти различия, видимо, связаны с особенностями тест-систем. При использовании мультиплексного анализа оценивается уровень общего ИЛ-6 (как свободного, так и связанного с ОКЗ), что, вероятно, обусловлено особенностью связывания диагностических антител с определенными эпитопами ИЛ-6, свободными от ОКЗ). В то же время при проведении ИХЛ диагностические антитела связываются с тем же доменом ИЛ-6, что и ОКЗ, или близким к нему. Поэтому данный метод позволяет измерить только уровень свободного ИЛ-6, не связанного с лекарственным препаратом. Уровень общего ИЛ-6, определяющегося с помощью мультиплексного анализа, может увеличиваться в связи с образованием комплекса ИЛ-6/ОКЗ, имеющего длительный период полувыведения [27]. Сходные данные о повышении уровня ИЛ-6 на фоне терапии ОКЗ были получены в работе Н.А. Лапкиной и соавт. [28], которые также оценивали уровень ИЛ-6 методом мультиплексного анализа.

В группе пациентов с РА оценивалась концентрация рИЛ-6Р. Данный тип рецепторов образуется в основном путем расщепления мИЛ-6Р либо путем синтеза *de novo*. Уровни рИЛ-6Р и sgp130 в норме значительно превышают концентрацию ИЛ-6 и рассматриваются как буферная система, которая может, с одной стороны, обеспечивать трансигнализацию посредством образования комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р, а с другой — ингибировать эффекты ИЛ-6 путем образования комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р/sgp130 [29]. Плазменный рИЛ-6Р можно рассматривать как рецептор-ловушку, который способен подавлять сигнализацию ИЛ-6, образуя ингибирующий комплекс с sgp130 [30]. К сожалению, до сих пор остается не совсем понятным, сколько таких комплексов присутствует фактически *in vivo*. Предполагалось, что для низких и средних уровней ИЛ-6 (10 пг/мл), большая часть ИЛ-6 должна быть связана с рИЛ-6Р; при концентрации 1 нг/мл в связанном состоянии находится 65% ИЛ-6, а при уровне 10 нг/мл — 59%, однако экспериментальные данные продемонстрировали, что при уровне ИЛ-6 10 нг/мл только 1% находится в связанном состоянии [29]. В более ранних исследованиях была продемонстрирована способность ИЛ-6 блокировать экс-

прессию гена *ИЛ-6Р* [31], однако в более свежих работах авторам не удалось обнаружить отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнями ИЛ-6 и рИЛ-6Р; в нашей работе ее также не выявлено [30]. Применение ОКЗ сопровождалось незначительным снижением концентрации рИЛ-6Р после 24 недель терапии по группе в целом и среди пациентов с хорошим эффектом терапии. Учитывая снижение содержания рИЛ-6Р, можно думать о снижении уровня свободного ИЛ-6 (что подтверждается при определении концентрации ИЛ-6 методом мультиплексного анализа, видимо, связан с циркуляцией в кровотоке комплекса ИЛ-6/ОКЗ).

Таким образом, применение ОКЗ сопровождается снижением острофазовых показателей, уровней КП, ИЛ-6 и рИЛ-6Р. Для адекватной оценки динамики уровня ИЛ-6 на фоне терапии ОКЗ целесообразно использовать метод ИХЛ, а не мультиплексный анализ. КП можно считать более чувствительным маркером активности воспаления на фоне терапии ОКЗ по сравнению с СРБ.

Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 1021051503137-7 РК 122040400051-3.

Дополнительная информация

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Прозрачность исследования

Исследование проведено при финансовой поддержке АО «Р-Фарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Авдеева А.С., Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Диатроптов М.Е., Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Авдеева А.С., Диатроптов М.Е.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Авдеева А.С., Лисицына Т.А., Абрамкин А.А.

Критический обзор и редактирование: Авдеева А.С., Лисицына Т.А.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Амирджанова ВН. Перспективы улучшения качества жизни больных ревматоидным артритом при применении полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(3):49-53. [Amirdjanova VN. Perspectives of quality of life

improvement in patients with rheumatoid arthritis with administration of fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):49-53 (In Russ.).]

- Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*.

- 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
4. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
 5. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-457. doi: 10.1038/ni.3153
 6. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;(16):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
 7. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:10922. doi: 10.3390/ijms222010922
 8. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
 9. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What's the difference? *BioDrugs*. 2018;32(6):531-546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3
 10. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
 11. Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, et al. Discovery and characterization of olokizumab: A humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6(3):774-782. doi: 10.4161/mabs.28612
 12. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
 13. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
 14. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
 15. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, Bukhanova D, Grishin S, Kuzkina S, et al. Olokizumab plus methotrexate: Safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(11):1454-1464. doi: 10.1136/ard-2023-225473
 16. Авдеева АС. Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):561-569. [Avdeeva AS. Inflammatory markers in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):561-569 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-561-569
 17. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025
 18. Wu YY, Li XF, Wu S, Niu XN, Yin SQ, Huang C, et al. Role of the S100 protein family in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):35. doi: 10.1186/s13075-022-02727-8
 19. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Баранов АА, Самсонов МЮ. Сывороточный кальпротектин при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новый биомаркер воспаления. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):432-442. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Baranov AA, Samsonov MYu. Serum calprotectin in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: A new biomarker of inflammation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):432-442 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-432-442
 20. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score with ESR (PDASI) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S14-S36. doi: 10.1002/acr.20621
 21. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Борисова АБ, Насонов ЕЛ. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидной депрессии у больных ревматоидным артритом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):452-462. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYu, Borisova AB, Nasonov EL. Efficacy of olokizumab in treating comorbid depression in patients with rheumatoid arthritis: Results of a single-center randomized controlled trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):452-462 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-452-462
 22. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ, Новиков АА, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):25-32. [Avdeyeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, Novikov AA, Cherkasova MV, Nasonov EL. Impact of tocilizumab therapy on immunological parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):25-32 (In Russ.)].
 23. Zeng J, Liu X, Liu J, Wu P, Yang L. Linkage of calprotectin with inflammation, activity and treatment response of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Biomarkers Med*. 2022;16(17):1239-1249. doi: 10.2217/bmm-2022-0216
 24. Wang Q, Chen W, Lin J. The role of calprotectin in rheumatoid arthritis. *J Transl Int Med*. 2019;7(4):126-131. doi: 10.2478/jtim-2019-0026
 25. Sejersen K, Weitof T, Knight A, Lysholm J, Larsson A, Rönne-lid J. Serum calprotectin correlates stronger with inflammation and disease activity in ACPA positive than ACPA negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(1):126-132. doi: 10.1093/rheumatology/kead641
 26. Gernert M, Schmalzing M, Schwaneck E, Tony H, Strunz P, Fröhlich M. Calprotectin (S100A8/S100A9) detects inflammatory activity in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Arthritis Res Ther*. 2022;(24):200. doi: 10.1186/s13075-022-02887-7
 27. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-2069. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00520-1
 28. Лапкина НА, Баранов АА, Левшин НЮ, Колинко АА, Минеева ЛН, Аргюхов АС, 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, Kolinko AA, Mineeva LA, Artyuhov AS, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis on olokizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):475-484 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-475-484
29. Baran P, Hansen S, Waetzig GH, Akbarzadeh M, Lamertz L, Huber HJ, et al. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6/sIL-6R:sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *J Biol Chem*. 2018;293(18):6762-6775. doi: 10.1074/jbc.RA117.001163
30. Hong J, Qu Z, Ji X, Li C, Zhang G, Jin C, et al. Genetic associations between IL-6 and the development of autoimmune arthritis are gender-specific. *Front Immunol*. 2021;12:707617. doi: 10.3389/fimmu.2021.707617
31. Portier M, Lees D, Caron E, Jourdan M, Boiron JM, Bataille R, et al. Up-regulation of interleukin (IL)-6 receptor gene expression *in vitro* and *in vivo* in IL-6 deprived myeloma cells. *FEBS Lett*. 1992;302(1):35-38. doi: 10.1016/0014-5793(92)80278-o

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

Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Абрамкин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>

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

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>