

Блокада сигнального пути интерлейкина 6 при ревматоидном артрите: влияние на ожирение, адипоцитокины и метаболизм глюкозы

Л.В. Кондратьева¹, Ю.Н. Горбунова¹, Т.В. Попкова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Кондратьева Любовь Валерьевна, kondratyeva.liubov@yandex.ru
Contacts: Liubov Kondratyeva, kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 03.11.2023
Принята 10.11.2023



Кондратьева Л.В. – КМН, старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Горбунова Ю.Н. – КМН, научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Попкова Т.В. – ДМН, заведующий лабораторией системной красной волчанки, начальник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Насонов Е.Л. – ДМН, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Интерлейкин (ИЛ) 6 — один из ключевых цитокинов, роль которого в развитии воспаления при ревматоидном артрите (РА) хорошо доказана. Гораздо хуже изучены плейотропные эффекты самого цитокина и генно-инженерных препаратов (ГИБП), ингибирующих его биологическое действие. В обзоре представлены сведения о воздействии ИЛ-6 и ГИБП, блокирующих его сигнальный путь, на жировую ткань, метаболизм глюкозы и уровень адипоцитокinov при РА. Показано, что длительная блокада рецепторов ИЛ-6 не приводит к накоплению жировой ткани и улучшает контроль гликемии, хотя не ясно, связан ли подобный эффект только с противовоспалительными свойствами тоцилизумаба и сарилумаба. Более того, до конца не понятен механизм такого благоприятного действия, поскольку данные о повышении чувствительности периферических тканей к инсулину на фоне терапии тоцилизумабом неоднозначны. Возможно, определенную роль играют изменения взаимоотношений адипоцитокinov или гормонов.

Ключевые слова: интерлейкин 6, тоцилизумаб, сарилумаб, ожирение, адипоцитокины, адипонектин, лептин, резистин, висфатин, инсулинорезистентность, сахарный диабет, гликированный гемоглобин

Для цитирования: Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Блокада сигнального пути интерлейкина 6 при ревматоидном артрите: влияние на ожирение, адипоцитокины и метаболизм глюкозы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):658–666.

BLOCKADE OF THE INTERLEUKIN 6 SIGNALING PATHWAY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: EFFECTS ON OBESITY, ADIPOCYTOKINES AND GLUCOSE METABOLISM

Liubov V. Kondratyeva¹, Yulia S. Gorbunova¹, Tatiana V. Popkova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Interleukin (IL) 6 is one of the key cytokines whose role in the inflammation development in rheumatoid arthritis (RA), is well proven. The pleiotropic effects of the cytokine and biologic agents that inhibit its action have been studied much worse. The review provides information on the effects of IL-6 and blocking its signaling pathway on adipose tissue, glucose metabolism and adipocytokine levels in RA. It has been shown that prolonged blockade of IL-6 receptors does not lead to the adipose tissue accumulation and improves glycemic control, although it is not clear whether such effect is associated only with the anti-inflammatory properties of tocilizumab and sarilumab. Moreover, the mechanism of this beneficial effect is not fully understood, since the data on increased sensitivity of peripheral tissues to insulin during tocilizumab treatment are ambiguous. Perhaps changes in the relationship of adipocytokines or hormones play a certain role.

Key words: interleukin 6, tocilizumab, sarilumab, obesity, adipocytokines, adiponectin, leptin, resistin, visfatin, insulin resistance, diabetes mellitus, glycated hemoglobin

For citation: Kondratyeva LV, Gorbunova YuS, Popkova TV, Nasonov EL. Blockade of the interleukin-6 signaling pathway in rheumatoid arthritis: Effects on obesity, adipocytokines and glucose metabolism. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):658–666 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-658-666

Интерлейкин (ИЛ) 6 — один из ключевых цитокинов, роль которого в развитии воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) хорошо доказана. Постепенно расширяются возможности применения блокаторов сигнального пути ИЛ-6 при ревматоидном артрите (РА), ревматической полимиалгии и некоторых васкулитах (неспецифическом аортоартериите, гигантоклеточном артериите (ГКА)). При этом в реальной клинической практике возникает ряд вопросов о плеiotропных эффектах самого цитокина и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих его действие [1].

Ранее в российском медицинском сообществе наиболее подробно обсуждалось влияние ИЛ-6 на липидный профиль крови, развитие атеросклероза и сердечно-сосудистую безопасность [2–4]. Повышенный уровень ИЛ-6 ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, усилением агрегации тромбоцитов, увеличением артериального давления, нарушением соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов и, как итог, — с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами [2, 3]. Ингибирование ИЛ-6 сопровождалось нарастанием уровня холестерина, однако не увеличивало индекс атерогенности и частоту сердечно-сосудистых осложнений [4].

Не менее важным аспектом является взаимосвязь ИЛ-6 с нарушениями углеводного обмена и ожирением, распространенность которых при ИВРЗ также достаточно высока. Так, у пациентов с РА, последовательно поступавших в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2018–2019 гг., гипергликемия выявлена в 33% случаев, сахарный диабет — в 4%, ожирение — в 23% [5]. Представленный обзор суммирует литературные сведения о воздействии ИЛ-6 и ГИБП, блокирующих его сигнальный путь, на жировую ткань, метаболизм глюкозы и уровень адипоцитокинов (АЦК) при РА.

Интерлейкин 6, ожирение и метаболизм глюкозы

Источниками ИЛ-6 являются эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, кератиноциты, миоциты, β-клетки поджелудочной железы и другие клетки. Известно, что до 10–35% циркулирующего в сыворотке крови здорового человека ИЛ-6 продуцирует жировая ткань, преимущественно висцеральная, причем в данном процессе участвуют как адипоциты, так и резидентные иммунные

клетки, в первую очередь макрофаги. При ожирении число последних значительно увеличивается, а адипоциты гипертрофируются, что сопровождается повышенной выработкой ИЛ-6. Другие провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-17), а также инсулин способны увеличивать, а глюкокортикоиды (ГК) и катехоламины — снижать синтез ИЛ-6 [6].

В нескольких работах продемонстрирована прямая взаимосвязь между увеличением уровня ИЛ-6 и наличием инсулинорезистентности (ИР) [7–9]. Более того, исследование J. Spranger и соавт. [10] подтвердило, что высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови является независимым и достаточно мощным предиктором развития в дальнейшем сахарного диабета (СД) 2-го типа в общей популяции (относительный риск (ОР) — 2,6; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,2–5,5). Но существует и иная точка зрения, согласно которой, уровень ИЛ-6 лишь отражает массу метаболически активной жировой ткани и не обладает самостоятельной предсказательной ценностью в отношении нарушений углеводного обмена [11–13]. В настоящее время появились доказательства тканеспецифичной регуляции сигналов инсулина с помощью ИЛ-6: подавления синтеза гликогена в печени и поглощения глюкозы адипоцитами, но стимуляции — в скелетных мышцах [14]. Поскольку данные процессы в организме происходят одновременно, для поддержания общего гомеостаза важно их соотношение.

ИЛ-6 нарушает выживаемость и нормальное функционирование β-клеток островков поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, по крайней мере у животных [15–16]. Однако ИЛ-6 может также защищать клетки островков Лангерганса от апоптоза, вызванного воспалительным стрессом, уменьшая образование активных форм кислорода [17]. У людей с СД 1-го типа эндогенная экспрессия ИЛ-6 в островках снижена, особенно в случаях дефицита инсулина, что считают следствием потери β-клеток [18].

Ряд авторов сообщили о благоприятных эффектах цитокина на ИР, стимуляцию выработки глюкагоноподобного пептида (ГПП) 1 в кишечнике и поджелудочной железе [19, 20].

Кроме того, увеличение уровня ИЛ-6, в том числе после физической нагрузки, вызывает уменьшение аппетита [21]. Анорексигенный эффект, связанный с действием ИЛ-6 в центральной нервной системе, потенциально способен приводить к снижению потребления пищи

и похудению [6, 22]. Однако вопрос о возможном влиянии ИЛ-6 на развитие ожирения остается открытым. В двух исследованиях у мышей с генетически обусловленным дефицитом ИЛ-6 были получены противоположные результаты: в одном из них в зрелом возрасте у животных появлялось ожирение [23], а в другом — нет [24]. Показано, что ИЛ-6 усиливает липолиз в адипоцитах, что косвенно подтверждается увеличением содержания свободных жирных кислот в крови после его инфузии [25, 26].

Столь противоречивые данные об эффектах ИЛ-6 требуют дальнейшего изучения. Дополнительные возможности для более глубокого понимания роли ИЛ-6 в метаболических процессах дает применение лекарственных препаратов, блокирующих его действие, которые активно используются в терапии ИВРЗ, прежде всего РА. В настоящее время в РФ разрешены для использования 4 таких ГИБП: тоцилизумаб (ТОЦ), сарилумаб (САР), левилимаб и олокизумаб (ОКЗ), — однако большинство литературных данных касаются только первых двух из них.

Влияние блокаторов сигнального пути интерлейкина 6 на вес и состав тела при ревматоидном артрите

Ожирение — избыточное накопление жировой ткани в организме — является основным фактором риска нарушений углеводного обмена. Индекс массы тела (ИМТ), то есть показатель, который принято использовать в реальной клинической практике для оценки ожирения, коррелирует с уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови [27, 28].

Существуют сведения об отсутствии влияния на ИМТ блокаторов рецепторов ИЛ-6 при кратковременном (3–4 месяца) [29, 30] и более длительном (6–12 месяцев) применении [31–34]. Однако метаанализ, объединивший данные 1537 тысяч пациентов преимущественно с РА, но также со спондилоартритами, болезнью Кастлемана и изолированным ожирением, подтвердил увеличение веса и ИМТ при использовании ТОЦ, а также его биоаналога [22]. Продолжительность терапии в исследованиях, включенных в метаанализ, варьировала от 12 до 60 недель; за этот период ИМТ вырос в среднем с 26,4 до 27,1 кг/м². В российской когорте больных РА (*n*=40) после 1 года лечения ТОЦ отмечено увеличение ИМТ в среднем на 2%, причем у четырех участников — на 8–10% [4].

При изучении антропометрических параметров остается не ясным, происходит ли набор веса за счет жировой ткани. Ответить на этот вопрос можно только с помощью инструментальных методов, например, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). По данным М. Нуго и соавт. [35], несмотря на снижение расхода энергии в покое, измеренного с помощью непрямой калориметрии, каких-либо изменений состава тела по ДРА после 3 месяцев терапии ТОЦ у 16 пациентов с РА не было. В двух открытых проспективных исследованиях у больных РА, получавших ТОЦ внутривенно в течение 1 года, повторная ДРА выявила статистически значимую динамику некоторых параметров [36, 37]. В первом из них у 21 пациента объем талии (ОТ) и жировая масса остались прежними, а общая и аппендикулярная тощая масса увеличилась в период от 6-го до 12-го месяца наблюдения. Происходило перераспределение жировой ткани: уменьшилось отношение ее содержания на туловище к таковому в конечностях, стало больше подкожного жира [36]. В другой работе получе-

ны сходные результаты. Изначально в нее было включено 107 больных РА, однако полностью закончили наблюдение только 77. К концу исследования 64,5% и 17,1% пациентов достигли соответственно ремиссии или низкой активности заболевания. Уже через полгода после начала лечения зафиксирован набор веса за счет тощей массы, что коррелировало со снижением уровня маркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6). При этом доля и масса жировой ткани не менялись ни через 6, ни через 12 месяцев. Висцеральное ожирение в данном исследовании оценивали по соотношению ОТ/объем бедер (ОБ), и этот показатель также оставался стабильным.

Таким образом, не было продемонстрировано какого-либо влияния ТОЦ на накопление жировой ткани при длительном применении, однако подтверждено его благоприятное действие в отношении скелетных мышц. Оказывает ли подобный эффект на вес и состав тела блокада не рецепторов, а самого ИЛ-6 с помощью ОКЗ, не известно. С одной стороны, важную роль играет уменьшение выраженности воспаления и, как следствие, расширение физической активности. С другой — применение ТОЦ, но не ОКЗ, сопровождается увеличением концентрации самого провоспалительного цитокина в системном кровотоке, что может способствовать улучшению доступности «биотоплива» для мышечной ткани, так как в опытах *in vitro* ИЛ-6 усиливал базальный и стимулируемый инсулином транспорт глюкозы, а также окисление жирных кислот в митохондриях [6]. Кроме того, нельзя исключить, что ИЛ-6 и лекарственные препараты, прерывающие его сигнальный путь, могут изменять не массу, а функциональные способности жировой ткани, в первую очередь синтез в ней различных биологически активных веществ — АЦК.

Влияние блокаторов сигнального пути интерлейкина 6 на адипоцитокينات

Наиболее известные АЦК, такие как адипонектин, лептин, резистин, висфатин, участвуют в регуляции углеводного и липидного обмена, ангиогенеза и воспаления. В общей популяции адипонектин увеличивает чувствительность тканей к инсулину и обладает антиатерогенными свойствами [38]. У пациентов с РА уровень адипонектина повышен в сыворотке крови и синовиальной жидкости [39, 40]. Он положительно коррелирует с рентгенологическими изменениями и прогрессированием заболевания [40–42], а также с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и со смертностью от сердечно-сосудистых причин [43–44]. Лептин и резистин нередко рассматривают как маркеры ожирения; увеличение их концентрации связано с наличием ИР, СД, эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярных заболеваний. Висфатин регулирует секрецию инсулина и демонстрирует инсулиноподобный эффект. Этим трем АЦК приписывают преимущественно провоспалительные свойства, в том числе из-за способности стимулировать продукцию ИЛ-6 клетками различных тканей [45]. Доказательства взаимосвязи высокой концентрации лептина с активностью РА или деструкцией суставов неоднозначны [40, 46], но недавно появились данные об ассоциации гиперлептинемии с риском смерти, в том числе от злокачественных новообразований [44] и кардиоваскулярных катастроф [43]. Уровни резистина и висфатина в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с РА

повышены, и, по-видимому, эти АЦК способны усиливать ангиогенез и выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов фибробластами, хондроцитами и остеобластами, а следовательно, способствовать росту паннуса и образованию эрозий [40]. В целом роль АЦК в развитии и поддержании метаболических нарушений и ожирения, а также в патогенезе РА продолжает обсуждаться.

Блокада рецепторов ИЛ-6 ТОЦ в сочетании с регулярной физической нагрузкой (комплексами длительных не интервальных упражнений) у больных ожирением, часть из которых страдала СД, приводила к нарастанию концентрации адипонектина и снижению уровня лептина, даже несмотря на отсутствие изменений ИМТ. Плацебо не оказывало подобного эффекта [47]. Однако при РА получены противоречивые данные. Непосредственно после введения ТОЦ уровень лептина уменьшался, а содержание адипонектина не менялось [48, 49]. При более длительном наблюдении (от 3 до 6 месяцев) на фоне терапии ТОЦ чаще

отмечали повышение концентрации адипонектина [29, 33, 50, 51], реже — ее снижение [30] или отсутствие какой-либо значимой динамики [36, 52]. Е. Toussiot и соавт. [37] продемонстрировали определенную стабильность процесса, так как нарастание концентрации общего адипонектина в первые 3 месяца сменялось возвращением к исходным значениям к концу года лечения ГИБП. Более быстрое и стойкое повышение было характерно для высокомолекулярной фракции адипонектина. В отличие от адипонектина, уровень лептина в большинстве исследований не менялся [29, 30, 33, 37, 50, 52], хотя в одном случае зафиксировано уменьшение [36], в другом — увеличение [51] его содержания в сыворотке крови под действием блокатора рецепторов ИЛ-6 при РА. Концентрации висфатина и резистина в ряде работ оставались стабильными [36, 37], в других уровень резистина нарастал [30, 51], а висфатина — снижался [33]. Обобщенные сведения о динамике содержания АЦК у больных РА, получавших ТОЦ, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Динамика индекса HOMA-IR и уровней адипоцитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне длительного применения тоцилизумаба

Авторы, год публикации	Число пациентов, препарат	Возраст (лет), М±δ / Ме [25-й; 75-й перцентили]	Исходный уровень, М±δ / Ме [25-й; 75-й перцентили]				СД (%)	Длительность наблюдения, месяцев	Динамика						
			DAS28	ИМТ, кг/м ²	HOMA-IR				адипонектин	лептин	резистин	висфатин	Л/А	HOMA-IR	ИМТ
Schultz O. et al., 2010* [29]	11 ТОЦ	50,7±4,4	н/д	28±1,8	4,9±1,1	0%		3	↑	=	н/д	н/д	↓	↓	=
Makrilakis K. et al., 2015 [53]	19 ТОЦ	48,6±10,9	5,5±1,2	27,3±7,8	5,0±8,14	10,5%		6	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	=	↑
Chen D.Y. et al., 2015 [54]	24 ТОЦ	56,8±14,4	5,8±0,85	24,5±3,7	2,97±0,38	4,2%		6	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↓	н/д
	16 ЭТА	54,4±7,8	5,48±0,98	23,6±4,5	2,90±0,53	6,3%			н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↓	н/д
	32 АДА	53,5±12,6	5,46±0,94	24,8±4,6	2,75±0,29	6,2%			н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↓	н/д
	20 без ГИБП	57,0±11,4	5,12±0,59	22,9±2,9	2,28±0,34	5%			н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	=	н/д
Tournadre A. et al., 2017 [36]	21→15 ТОЦ	57,8±10,5	4,94±1,25	23,6±6,7	2,1±1,1	н/д (сахароснижающие препараты 5%)		6	=	↓	=	=	=	=	=
Hoffman E. et al., 2019 [30]	40 ТОЦ	57,5±11,07	5,45±1,06	27,8±6,6	н/д	20%		4	↓	=	↑	н/д	↑	н/д	=
Fioravanti A. et al., 2019 [33]	44 (20 моно-терапия ТОЦ + 24 комбинация ТОЦ + МТ)	58,5 [48; 69,75]	4,63 [4,23; 5,25]	25 [24;26]	н/д	0%		6	↑	=	=	= (↓ в группе комбинированной терапии)	н/д	н/д	=
Virone A. et al., 2019 [50]	47 ТОЦ	56,8	5,0	24,5	н/д	17%		6	↑	=	н/д	н/д	=	н/д	н/д
	96 иФНО-α	[47,8; 65,3]	[4,2; 5,8]	[21,3; 28,7]	н/д				=	=	н/д	н/д	=	н/д	н/д
Choi I.A. et al., 2020 [51]	41 ТОЦ	53,4±15,2	5,1 [4,3; 5,9]	22,5±8,2	н/д	н/д		6	↑	↑	↑		↑	н/д	н/д
	44 МТ	52,8±12,4	6,2±1,1	23,4±3,0					=	=	=		=	н/д	н/д
Toussiot E. et al., 2020 [37]	107→77 ТОЦ	56,6±13,5	4,93±1,3	26,4±5,5	4,5±4,4	6,5%		12	↑ (3 мес.) → = (6 и 12 мес.)	=	=	н/д	н/д	=	↑
Novella-Navarro M. et al., 2023 [52]	65 ТОЦ (47 в/в и 18 п/к)	56,5 [49; 65]	н/д	26,3±4,8	н/д	н/д		6	=	=	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; ИМТ – индекс массы тела; HOMA-IR – индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); СД – сахарный диабет; Л/А – отношение лептин/адипонектин; * – включены пациенты с различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями; ТОЦ – тоцилизумаб; н/д – нет данных; ЭТА – этанерцепт; АДА – адалимумаб; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; МТ – метотрексат; иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α; в/в – внутривенный путь введения препарата; п/к – подкожный путь введения препарата; ↑ – увеличение; ↓ – снижение; = – нет изменений

Столь неоднозначные результаты требуют накопления большего объема данных, в том числе при сопоставлении блокаторов сигнального пути ИЛ-6 с противовоспалительными препаратами с иным механизмом действия. В одном исследовании проведено прямое сравнение ТОЦ с ингибиторами ФНО- α у пациентов с РА [50]. Через 6 месяцев уровень адипонектина в сыворотке крови повышался исключительно в группе ТОЦ; изменений содержания лептина при использовании ГИБП выявлено не было. В другой работе ТОЦ использовали как в виде монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом [33]. На фоне обоих режимов уровень адипонектина увеличивался, а лептина и резистина – нет. Концентрация висфатина снижалась только у больных РА при назначении комбинированной схемы лечения. По данным А. Virone и соавт. [50], нарастание уровня адипонектина было связано с хорошей эффективностью ТОЦ. В исследовании Е. Toussiot и соавт. [37] изменения концентрации этого АЦК, хотя и не зависели от ответа на терапию по критериям EULAR, но коррелировали с Δ СРБ, ИЛ-6, DAS28 (Disease Activity Score 28). Но другие авторы не обнаружили подобных ассоциаций ни для адипонектина, ни для лептина и резистина [30, 33, 51].

Таким образом, возможность целенаправленной регуляции синтеза АЦК у пациентов с РА под действием блокаторов рецепторов ИЛ-6 пока не подтверждена.

Влияние блокаторов сигнального пути интерлейкина 6 на углеводный обмен

Развитие ожирения и воспаления тесно связано с нарушением углеводного обмена. В настоящее время все больше доказательств получает «воспалительная теория» развития ИР и СД 2-го типа, предпринимаются попытки использования для их профилактики и лечения противовоспалительными препаратами [55].

Возможно ли предотвратить или отсрочить СД, прервав сигнальный путь ИЛ-6? При ретроспективном анализе когорты, включавшей 169 242 пациентов с РА, длительность наблюдения в которой составила в среднем 4,5 года, заболеваемость СД 2-го типа при использовании ТОЦ оказалась значительно ниже (7,6 случая на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ: 5,4–10,8), чем при назначении абатацепта (11,7 случая на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ: 10,3–13,4), ингибиторов ФНО- α (12,4 случая на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ: 11,8–13,4) или в группе без ГИБП (12,1 случая на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ: 11,8–12,4). Применение ТОЦ позволило уменьшить риск СД 2-го по сравнению с пациентами, никогда не получавшими ГИБП, на 37% (ОР=0,63; 95% ДИ: 0,42–0,96) [56].

В случаях недавно диагностированного СД 1-го типа ТОЦ не замедлял потерю остаточной функции β -клеток поджелудочной железы, а следовательно, не позволял отложить начало инсулинотерапии [57]. В то же время терапия ТОЦ и САР в большинстве случаев сопровождалась снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [31, 58–60]. А. Ogata и соавт. [58], продемонстрировали позитивный эффект в отношении HbA1c 6-месячной терапии ТОЦ у 39 больных РА. Сходные результаты были получены А. Lurati и соавт. [31] у пациентов с сочетанием РА и СД 2-го типа при использовании в течение 6 месяцев как блокаторов рецепторов ИЛ-6 ТОЦ ($n=9$) и САР ($n=6$), так и ингибиторов ФНО- α адалимумаба ($n=14$), этанерцепта ($n=23$) и голимумаба ($n=15$). Поскольку ИМТ и доза сопутствующих ГК во время наблю-

Таблица 2. Влияние длительного приема тоцилизумаба и сарилумаба на уровень HbA1c у пациентов с ревматоидным артритом

Авторы, год публикации	Препарат	Число пациентов	Длительность наблюдения, мес.	СД, n (%)	Возраст (лет), $M \pm \delta$	Исходный средний уровень			ГК, %	Доза ГК, (мг/сут.), $M \pm \delta$	Изменение дозы ГК в период наблюдения	Изменение ИМТ за период наблюдения	Динамика уровня HbA1c (%), $M \pm \delta$ / M [25-й; 75-й перцентили]
						DAS28-СРБ, $M \pm \delta$	ИМТ ($кг/м^2$), $M \pm \delta$	HbA1c (%), $M \pm \delta$ / M [25-й; 75-й перцентили]					
Schultz O. et al., 2010* [29]	ТОЦ	11	3	0	50,7 $\pm$ 4,4	н/д	28 $\pm$ 1,8	5,4 $\pm$ 1,5	н/д	≤ 10	нет	=	=
Ogata A. et al., 2011 [58]	ТОЦ	39	6	10 (25,6)	н/д	н/д	н/д	5,59 $\pm$ 0,32 без СД; 7,17 $\pm$ 0,72 с СД	95	8,5 $\pm$ 7 без СД; 9,83 $\pm$ 4,03 с СД	снижение	н/д	↓ (более выраженное в группе СД: 5,45 $\pm$ 0,32 без СД; 6,00 $\pm$ 0,39 с СД)
Otsuka Y. et al., 2018 [59]	ТОЦ	67	3	34 (50,8)	64,2 $\pm$ 12,7	4,4 $\pm$ 1,2	22,8 $\pm$ 3,8	6,2 [5,9; 6,8]	53,7	4,4 $\pm$ 5,4	допускалось снижение	н/д	↓ (5,8 [5,6; 6,4])
	иФНО- α	154		75 (49)	67,8 $\pm$ 11,0	4,1 $\pm$ 1,3	23,3 $\pm$ 4,5	6,2 [5,8; 6,8]	60,4	3,8 $\pm$ 3,9			↓ (6,1 [5,7; 6,6])
Lurati A. et al., 2021 [31]	ТОЦ	9	6	67 (100)	57,8 $\pm$ 4,5	5,25 $\pm$ 0,39	28,1 $\pm$ 3,6	6,6	н/д	≤ 10	нет	=	↓
	САР	6											
	АДА	14											
	ЭТА	23											
	ГОЛ	15											

Примечание: СД – сахарный диабет; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с учетом уровня С-реактивного белка; ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; ГК – глюкокортикоиды; * – включены пациенты с различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями; ТОЦ – тоцилизумаб; иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли α ; САР – сарилумаб; АДА – адалимумаб; ЭТА – этанерцепт; ГОЛ – голимумаб; нд – нет данных; ↓ – снижение; = – нет изменений

дения оставались стабильными, авторы связали улучшение контроля гликемии с уменьшением активности РА (по индексу DAS28-СРБ). Y. Otsuka и соавт. [59] также обнаружили уменьшение содержания HbA1c уже после 3 месяцев лечения РА ингибиторами ФНО- α ($n=154$) и ТОЦ ($n=67$). Блокаторы сигнального пути ИЛ-6 оказывали чуть более сильное влияние, чем ингибиторы ФНО- α , хотя разница не всегда была статистически значимой [31, 59]. Чрезвычайно важно отметить, что во все три указанных выше исследования были включены пациенты с СД [31, 58, 59]. Напротив, в единственной работе, в которой не выявили какой-либо динамики HbA1c после 3 месяцев использования ТОЦ, никто из больных ИВРЗ не имел эндокринного заболевания (табл. 2) [29].

Зависимость эффекта терапии от исходных метаболических нарушений подтверждается результатами дополнительного (post-hoc) анализа данных трех рандомизированных клинических исследований CAP при РА — MOBILITY, TARGET и MONARCH [60]. Суммарно в них включено 184 пациента с СД и 1928 — без СД. Наиболее значимое снижение уровня HbA1c наблюдали на 24-й неделе приема блокатора рецепторов ИЛ-6 у пациентов с СД и/или с исходно неадекватным контролем гликемии ($7\% \leq \text{HbA1c} < 9\%$). Кроме того, применение CAP — изолированно или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) — сопровождалось более выраженным уменьшением концентрации HbA1c, чем монотерапия адалимумабом или сочетание БПВП с плацебо. Интересно, что изменения HbA1c не ассоциировались с хорошей динамикой СРБ и DAS28, то есть с подавлением воспаления. В качестве объяснения предложено существование других неучтенных факторов, например, более мощного, «перекрывающего», влияния на углеводный обмен различий в физической активности и сопутствующей терапии. Доза преднизолона во время всего периода наблюдения оставалась стабильной и не превышала 10 мг/сут., но сведений об изменении дозировки других препаратов (например, сахароснижающих, статинов) не было представлено. В то же время, по данным Y. Otsuka и соавт. [59], усиление противодиабетической терапии увеличивало вероятность снижения концентрации HbA1c в большей степени, чем использование ТОЦ.

Безусловно, комплексно рассматривая нарушения метаболизма глюкозы при ИВРЗ, нельзя недооценивать стероид-сберегающий эффект ТОЦ. Недавно N.J. Patel и соавт. [61] представили субанализ рандомизированного слепого исследования GiACTA (The Giant Cell Arteritis Clinical Research Study), в котором одна часть пациентов с ГКА получали только ГК ($n=88$), другая — ГК в сочетании с ТОЦ ($n=121$). Медианы исходного уровня HbA1c в этих двух группах составляли 6,14% и 6,08% соответственно. В целом 54% больных имели предиабет, 22% — СД. К 24-й неделе комбинированной терапии отмечено существенное снижение уровня HbA1c: оно сохранялось до 52-й недели наблюдения ($-0,5\%$ от исходных значений), тогда как изменения на фоне монотерапии ГК были минимальными ($-0,1\%$). Более того, у 42,5% участников с предиабетом в первой группе и у 12,5% во второй к концу исследования концентрация HbA1c нормализовалась. Она сильно зависела от суточной дозы ГК, которая гораздо быстрее уменьшалась у пациентов, получавших ТОЦ. Снижение дозы преднизолона на 1 мг приводило к уменьшению уровня HbA1c на $0,018 \pm 0,005\%$ у больных СД и на $0,005 \pm 0,001\%$ — у больных без СД. Однако у пациентов без эндокринного заболевания схема, вклю-

чавшая ТОЦ, оставалась значимым фактором, ассоциированным с благоприятной динамикой содержания HbA1c, в мультивариантной регрессионной модели даже с учетом дозы ГК и количества эритроцитов в крови ($p < 0,01$).

Пока еще не ясны механизмы, с помощью которых ингибирование ИЛ-6 улучшает показатели гликемии. При РА получены противоречивые сведения о влиянии препарата на чувствительность к инсулину, которую оценивали с помощью индекса HOMA-IR и/или отношения лептин/адипонектин (табл. 1).

Через час после инфузии ТОЦ у 50 пациентов с РА без СД индекс HOMA-IR резко снижался [62]. ИР также уменьшалась на фоне 3- и 6-месячных курсов ТОЦ [29, 54], причем эффект был сопоставим с воздействием этанерцепта и адалимумаба [54]. Однако в ряде работ индекс HOMA-IR не изменился ни через полгода, ни через год после начала лечения [36, 37, 53].

Особый интерес представляет попытка использовать ТОЦ в дозе 8 мг/кг параллельно с физическими тренировками у больных ожирением с СД и без него [47]. Не известно, страдали ли пациенты ИВРЗ, но уровень СРБ у них был в пределах референсных значений. В течение 12 недель 11 участников получали ГИБП, 7 — плацебо. Уменьшение индекса HOMA-IR в конце наблюдения отмечено только в группе ТОЦ.

Дополнительным маркером ИР, в том числе при РА, может служить соотношение лептин/адипонектин [63, 64]. Но получены данные как об уменьшении [29], так и о повышении [30, 51] этого показателя у больных РА на фоне лечения ТОЦ; еще в двух работах соотношение лептин/адипонектин не изменялось [36, 50], что также не позволяет сделать каких-либо предварительных выводов.

Влияние блокады рецепторов ИЛ-6 на другие механизмы обмена глюкозы изучено мало. В многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании у 19 пациентов с СД 2-го типа или ожирением ТОЦ обратимо снижал уровень активного ГПП-1 в сыворотке крови в ответ на прием пищи и острую физическую нагрузку по сравнению с плацебо ($n=16$), тогда как сахароснижающий препарат из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 — ситаглиптин ($n=17$) — повышал его [65]. У больных РА через полгода после начала лечения ТОЦ концентрация ГПП-1 и С-пептида не изменилась, но увеличился уровень желудочного ингибирующего полипептида, инкретина, вырабатываемого кишечником в ответ на кормление и стимулирующего, в свою очередь, секрецию инсулина [36].

Таким образом, блокада рецепторов ИЛ-6 при РА, видимо, улучшает контроль гликемии. Но связан ли этот эффект только с противовоспалительными свойствами ТОЦ и CAP, не известно. Более того, до конца не понятен механизм благоприятного действия, поскольку данные о повышении чувствительности периферических тканей к инсулину на фоне лечения ТОЦ неоднозначны. Возможно, определенную роль играют изменения взаимоотношений АЦК или гормонов. Однако на основании существующей к настоящему моменту информации уже можно выделить две подгруппы пациентов с РА, которым следует рекомендовать применение ТОЦ и CAP в рамках персонализированного подхода к выбору ГИБП. Это больные с сопутствующим СД 2-го типа, у которых не достигнуты целевые значения HbA1c, хотя им не требуется инсулинотерапия, а для ТОЦ — также те случаи, где подтверждено саркопеническое ожирение. В этих подгруппах можно ожидать

не только снижения активности РА, но и дополнительно позитивного воздействия на метаболические нарушения и состав тела. Дальнейшие исследования должны также уточнить, оказывает ли подобные благоприятные эффекты блокада не рецепторов, а самого ИЛ-6.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания РК 123041800015-7.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Попкова ТВ, Новиков ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(4):64-72. [Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
3. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2013;7(3):25-32. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):25-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-7
4. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ, Кириллова ИГ, Маркелова ЕИ, Семашко АС, и др. Динамика традиционных модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):84-92. [Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, Kirillova IG, Markelova EI, Semashko AS, et al. Dynamics of traditional modifiable risk factors, total cardiovascular risk, and structural changes of carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis on long-term interleukin-6 receptor antagonist treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):84-92 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-84-92
5. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Демидова НВ, Семашко АС. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10-16. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Demidova NV, Semashko AS. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
6. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev*. 2008;9(1):20-29. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x
7. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: Prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311(2):372-379. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.013
8. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes*. 2003;52(11):2784-2789. doi: 10.2337/diabetes.52.11.2784
9. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45777-45784. doi: 10.1074/jbc.M301977200
10. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(3):812-817. doi: 10.2337/diabetes.52.3.812
11. Климонтов ВВ, Тянь НВ, Факуллина ОН, Мякина НЕ, Орлов НБ, Коненков ВИ. Белки острой фазы воспаления и адипоцитокينات в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязи с составом тела и колебаниями уровня глюкозы в крови. *Терапевтический архив*. 2016;88(10):35-41. [Klimontov VV, Tyann NV, Fazullina ON, Myakina NE, Orlov NB, Konenkov VI. Acute-phase serum proteins and adipocytokines in women with type 2 diabetes mellitus: Relationships with body composition and blood glucose fluctuations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(10):35-41 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881035-41
12. Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, Anderson MJ, Olsen DB, Salatin B, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia*. 2004;47(6):1029-1037. doi: 10.1007/s00125-004-1403-x
13. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1042-1047. doi: 10.1161/01.ATV.0000073313.16135.21
14. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712
15. Jin H, Ning Y, Zhou H, Wang Y. IL-6 promotes islet β -cell dysfunction in rat collagen-induced arthritis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7592931. doi: 10.1155/2016/7592931
16. Oh YS, Lee YJ, Park EY, Jun HS. Interleukin-6 treatment induces beta-cell apoptosis via STAT-3-mediated nitric oxide production. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(8):813-819. doi: 10.1002/dmrr.1233
17. Marasco MR, Conteh AM, Reissaus CA, Cupit JE 5th, Appleman EM, Mirmira RG, et al. Interleukin-6 reduces β -cell oxidative stress by linking autophagy with the antioxidant response. *Diabetes*. 2018;67(8):1576-1588. doi: 10.2337/db17-1280
18. Rajendran S, Anquetil F, Quesada-Masachs E, Graef M, Gonzalez N, McArdle S, et al. IL-6 is present in beta and alpha cells in human pancreatic islets: Expression is reduced in subjects with type 1 diabetes. *Clin Immunol*. 2020;211:108320. doi: 10.1016/j.clim.2019.108320
19. Pedersen BK, Febbraio MA. Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl*

- Physiol* (1985). 2007;102(2):814-816. doi: 10.1152/japplphysiol.01208.2006
20. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011;17(11):1481-1489. doi: 10.1038/nm.2513
21. Hunschede S, Kubant R, Akilen R, Thomas S, Anderson GH. Decreased appetite after high-intensity exercise correlates with increased plasma interleukin-6 in normal-weight and overweight/obese boys. *Curr Dev Nutr*. 2017;1(3):e000398. doi: 10.3945/cdn.116.000398
22. Patsalos O, Dalton B, Himmerich H. Effects of IL-6 signaling pathway inhibition on weight and BMI: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6290. doi: 10.3390/ijms21176290
23. Wallenius V, Wallenius K, Åhrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002;8(1):75-79. doi: 10.1038/nm0102-75
24. Di Gregorio GB, Hensley L, Lu T, Ranganathan G, Kern PA. Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: Absence of development of age-related obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;287(1):E182-E187. doi: 10.1152/ajpendo.00189.2003
25. Lyngsø D, Simonsen L, Bülow J. Metabolic effects of interleukin-6 in human splanchnic and adipose tissue. *J Physiol*. 2002;543(Pt 1):379-386. doi: 10.1113/jphysiol.2002.021022
26. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3005-3010. doi: 10.1210/jc.2002-021687
27. Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(3):397-404. doi: 10.1007/s00421-010-1362-5
28. Pang Y, Kartsonaki C, Lv J, Fairhurst-Hunter Z, Millwood IY, Yu C, et al. Associations of adiposity, circulating protein biomarkers, and risk of major vascular diseases. *JAMA Cardiol*. 2021;6(3):276-286. doi: 10.1001/jamacardio.2020.6041
29. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328
30. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, Elias M, Rosner I, Kaly L, et al. Effects of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, on serum lipid and adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4633. doi: 10.3390/ijms20184633
31. Lurati A, Laria A, Mazzocchi D, Re KA, Marrazza MG, Faggioli PM, et al. Improvement of HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus and rheumatoid arthritis treated with bDMARDs. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:73-78. doi: 10.2147/OARRR.S302679
32. Ferraz-Amaro I, Hernández-Hernández MV, Tejera-Segura B, Delgado-Frías E, Macía-Díaz M, et al. Effect of IL-6 receptor blockade on proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 and cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis patients. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):200-209. doi: 10.1055/a-0833-4627
33. Fioravanti A, Tenti S, Bacarelli MR, Damiani A, Li Gobbi F, Bandinelli F, et al. Tocilizumab modulates serum levels of adiponectin and chemerin in patients with rheumatoid arthritis: Potential cardiovascular protective role of IL-6 inhibition. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):293-300.
34. Pappas DA, Etzel CJ, Crabtree M, Blachley T, Best J, Zlotnick S, et al. Effectiveness of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis is unaffected by comorbidity burden or obesity: Data from a US registry. *J Rheumatol*. 2020;47(10):1464-1474. doi: 10.3899/jrheum.190282
35. Hugo M, Pierreisnard A, Mehseu-Cetre N, Gin H, Schaevebeke T, Rigalleau V. Action of tocilizumab on energy expenditure in rheumatoid arthritis: A prospective study using calorimetry and actimetry. *Joint Bone Spine*. 2017;84(6):751-752. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.11.011
36. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639-646. doi: 10.1002/jcsm.12189
37. Toussiot E, Marotte H, Mulleman D, Cormier G, Coury F, Gaudin P, et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: A 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):224. doi: 10.1186/s13075-020-02297-7
38. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett*. 2006;580(12):2917-2921. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.028
39. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jørgensen A, Tarp U, et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1885-1891. doi: 10.3899/jrheum.080907
40. Toussiot E. The influence of adipokines on radiographic damage in inflammatory rheumatic diseases. *Biomedicines*. 2023;11(2):536. doi: 10.3390/biomedicines11020536
41. Chen X, Wang K, Lu T, Wang J, Zhou T, Tian J, et al. Adiponectin is negatively associated with disease activity and Sharp score in treatment-naïve Han Chinese rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):2092. doi: 10.1038/s41598-022-06115-9
42. Giles JT, van der Heijde DM, Bathon JM. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1562-1568.
43. Federico LE, Johnson TM, England BR, Wysham KD, George MD, Sauer B, et al. Circulating adipokines and associations with incident cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(4):768-777. doi: 10.1002/acr.24885
44. Baker JF, England BR, George MD, Wysham K, Johnson T, Kunkel G, et al. Elevations in adipocytokines and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):4924-4934. doi: 10.1093/rheumatology/keac191
45. Маркова ТН, Мищенко НК, Петина ДВ. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):73-80. [Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: Modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73-80 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12805
46. Ait Eldjoudi D, Cordero Barreal A, Gonzalez-Rodríguez M, Ruiz-Fernández C, Farrag Y, Farrag M, et al. Leptin in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Player or bystander? *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2859. doi: 10.3390/ijms23052859
47. Wueest S, Seelig E, Timper K, Lyngbaek MP, Karstoft K, Donath MY, et al. IL-6 receptor blockade increases circulating adiponectin levels in people with obesity: An explanatory analysis. *metabolites*. 2021;11(2):79. doi: 10.3390/metabo11020079
48. Pulito-Cueto V, Remuzgo-Martínez S, Genre F, Calvo-Alén J, Aurrecoechea E, Llorente I, et al. Anti-IL-6 therapy reduces leptin serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(6):1201-1205.
49. Pulito-Cueto V, Remuzgo-Martínez S, Genre F, Calvo-Alén J, Aurrecoechea E, Llorente I, et al. Role of adiponectin in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis undergoing anti-IL-6 therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):988-992. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/p8nx80
50. Virone A, Bastard JP, Fellahi S, Capeau J, Rouanet S, Sibilia J, et al. Comparative effect of tumour necrosis factor inhibitors versus other biological agents on cardiovascular risk-associated biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e000897. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000897
51. Choi IA, Sagawa A, Lee EY, Lee EB, Song YW. Tocilizumab increases body weight and serum adipokine levels in patients

- with rheumatoid arthritis independently of their treatment response: A retrospective cohort study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(22):e155. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e155
52. Novella-Navarro M, Genre F, Martínez-Feito A, Pulito-Cueto V, Plasencia-Rodríguez C, Balsa A. Obesity and adipose tissue cytokines in rheumatoid arthritis treated with IL-6 inhibitors: Does the route of administration matter? *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(7):1563-1564. doi: 10.55563/clinexprheumatol/4u63ht
 53. Makrilakis K, Fragiadaki K, Smith J, Sfrikakis PP, Kitas GD. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):419-427. doi: 10.1007/s10067-014-2704-1
 54. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):52. doi: 10.1186/s13075-015-0559-8
 55. Стафеев ЮС, Юдаева АД, Мичурина СС, Меньшиков МЮ, Шестакова МВ, Парфёнова ЕВ. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: перспективы иммунорегуляции как потенциального инструмента терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):192-202. [Stafeev IS, Yudaeva AD, Michurina SS, Menshikov MYu, Shestakova MV, Parfyonova YV. The interactions between inflammation and insulin resistance: Prospects of immunoregulation as a potential approach for the type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):192-202 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM12982
 56. Paul SK, Montvida O, Best JH, Gale S, Pethö-Schramm A, Sarsour K. Association of biological antirheumatic therapy with risk for type 2 diabetes: A retrospective cohort study in incident rheumatoid arthritis. *BMJ Open.* 2021;11(6):e042246. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042246
 57. Greenbaum CJ, Serti E, Lambert K, Weiner LJ, Kanaparthi S, Lord S, et al.; ITN058AI EXTEND Study Team. IL-6 receptor blockade does not slow β cell loss in new-onset type 1 diabetes. *JCI Insight.* 2021;6(21):e150074. doi: 10.1172/jci.insight.150074
 58. Ogata A, Morishima A, Hirano T, Hishitani Y, Hagihara K, Shima Y, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1164-1165. doi: 10.1136/ard.2010.132845
 59. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, Sawabe T, Nagano S, Kimoto Y, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196368. doi: 10.1371/journal.pone.0196368
 60. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodríguez M, John GS, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: Post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):206. doi: 10.1186/s13075-020-02229-5
 61. Patel NJ, Tozzo V, Higgins JM, Stone JH. The effects of daily prednisone and tocilizumab on hemoglobin A1c during the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(4):586-594. doi: 10.1002/art.42405
 62. Castañeda S, Remuzgo-Martínez S, López-Mejías R, Genre F, Calvo-Alén J, Llorente I, et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):465-473.
 63. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, et al.; on behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance: Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk Study Group. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2009;52(11):2345-2349. doi: 10.1007/s00125-009-1508-3
 64. Kang Y, Park HJ, Kang MI, Lee HS, Lee SW, Lee SK, et al. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R194. doi: 10.1186/ar4384
 65. Ellingsgaard H, Seelig E, Timper K, Coslovsky M, Soederlund L, Lyngbaek MP, et al. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2020;63(2):362-373. doi: 10.1007/s00125-019-05045-y

Кондратьева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

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