

Динамика показателей состава тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом и генно-инженерными биологическими препаратами (пилотное исследование)

Ю.Н. Горбунова¹, Л.В. Кондратьева¹, Т.В. Попкова¹, Н.В. Дёмин¹, А.В. Смирнов¹, 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. Трубевская, 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: Горбунова Юлия Николаевна, yulia0205@yandex.ru
Contacts: Yulia Gorbunova, yulia0205@yandex.ru

Поступила 01.07.2024
Принята 17.09.2024

Цель исследования – оценить параметры состава тела (СТ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) на фоне противовоспалительной терапии после 24 недель наблюдения, а также влияние жировой и безжировой массы на достижение низкой активности и ремиссии заболевания.

Материал и методы. В исследование включено 37 пациентов (31 женщина, 6 мужчин) с ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., которым измеряли окружность талии (ОТ), рост и вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли СТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием программы «Все тело» на аппарате HOLOGIC (США) до назначения и через 6 месяцев после проведения противоревматической терапии (монотерапия метотрексатом (МТ), комбинированная терапия МТ и генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП)).

Результаты. Исходно больные ранним РА, которым в дальнейшем потребовалось назначение комбинированной терапии, имели более высокие значения антропометрических (вес, ИМТ, ОТ) и острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка). Напротив, пациентам, которым проводилась монотерапия МТ, изначально имели меньшую массу тела, «тощую» и жировую массу, чем пациенты, получавшие комбинированную терапию. После 24 недель монотерапии МТ у больных РА наблюдался прирост «тощей» массы при отсутствии изменений общей и жировой массы; на фоне комбинированной терапии отмечалось повышение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы «тощей» ткани. У пациентов, достигших ремиссии/низкой активности РА после 24 недель терапии, исходные значения ИМТ, массы жировой ткани и общей массы тела были ниже, чем у пациентов с сохраняющейся несмотря на лечение умеренной/высокой активностью заболевания.

Выводы. У пациентов с ранним РА после 6 месяцев комбинированной терапии МТ и ГИБП наблюдалось увеличение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы тощей ткани. Напротив, на фоне монотерапии МТ у больных РА наблюдался прирост тощей массы при отсутствии изменений общей, жировой массы. Недостаточная эффективность противовоспалительной терапии к 3-му месяцу наблюдения ассоциировалась с высокими исходными значениями ИМТ, тощей и жировой массы, к 6-му месяцу – с высокими значениями ИМТ и жировой массы.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, ожирение, состав тела, тощая и жировая масса, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Для цитирования: Горбунова ЮН, Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Дёмин НВ, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Динамика показателей состава тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом и генно-инженерными биологическими препаратами (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):523–528.

DYNAMICS OF BODY COMPOSITION INDICATORS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DURING THERAPY WITH METHOTREXATE AND BIOLOGICAL DRUGS (PILOT STUDY)

Yulia N. Gorbunova¹, Liubov V. Kondratyeva¹, Tatiana V. Popkova¹, Nikolay V. Demin¹, Alexander V. Smirnov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Aim – to evaluate the parameters of body composition in patients with early rheumatoid arthritis on the background of anti-inflammatory therapy after 24 weeks of follow-up.

Material and methods. The study included 37 patients (31 women and 6 men) with early RA (ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria 2010), who had their waist circumference (WC), height and weight measured, body mass index (BMI) calculated, body composition determined using dual-energy X-ray absorptiometry using the “Whole Body” program on the HOLOGIC device (USA) before prescribing and 6 months after antirheumatic therapy (methotrexate (MT) monotherapy, combination therapy: MT and a biologic agents).

Results. Initially, patients with early RA who later required the appointment of combination therapy had higher values of anthropometric (weight, BMI, WC) and acute phase parameters (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein). On the contrary, patients on MT monotherapy initially had a lower body weight, “skinny” and fat mass than patients receiving combination therapy. After 24 weeks of MT monotherapy, RA patients showed an increase in “lean” mass in the absence of changes in total fat mass; against the background of combination therapy, an increase in fat and total mass in the absence of changes in the mass of “skinny” tissue. In patients who achieved remission/low RA

activity after 24 weeks of therapy, the initial BMI, adipose tissue mass and total body weight were lower than in patients with moderate/high disease activity persisting despite treatment.

Conclusion. In patients with early RA, after 6 months of combination therapy (methotrexate and biological drugs), an increase in fat and total mass was observed in the absence of changes in the mass of lean tissue. On the contrary, in RA patients, against the background of MT monotherapy, an increase in lean mass was observed in the absence of changes in total fat mass. Insufficient effectiveness of anti-inflammatory therapy by the 3rd month of follow-up was associated with high baseline BMI, lean and fat mass, by the 6th month – with high BMI and fat mass.

Key words: early rheumatoid arthritis, obesity, body composition, lean and fat mass, dual-energy X-ray absorptiometry, methotrexate, biological therapy, biologic Disease modifying anti-rheumatic disease, tumour necrosis factor alpha inhibitors

For citation: Gorbunova YuN, Kondratyeva LV, Popkova TV, Demin NV, Smirnov AV, Nasonov EL. Dynamics of body composition indicators in patients with early rheumatoid arthritis during therapy with methotrexate and biological drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):523–528 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-523-528

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

У больных РА наблюдаются увеличение риска коморбидных заболеваний и преждевременная смертность, по сравнению с общей популяцией [2]. Изменения состава тела (СТ), такие как кахексия и ожирение, являются предикторами негативных показателей здоровья населения в целом [3, 4]. Низкая безжировая масса приводит к слабости, инвалидности и метаболическим нарушениям, избыток жировой массы предрасполагает к диабету и гипертонии, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5–10].

При РА продемонстрирована взаимосвязь кахексии со смертностью [11], а также ожирения – с активностью заболевания, интенсивностью боли, коморбидностью [12].

Наряду с иммунологическими биомаркерами, такими как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), длительность заболевания, психические особенности восприятия пациентом своего здоровья, неадекватный выбор терапии, курение и высокий индекс массы тела (ИМТ) относят к числу основных факторов риска плохого ответа на противовоспалительную терапию и недостижение ремиссии при РА [13]. Однако ИМТ не дает адекватного представления о состоянии жировой, костной и мышечной ткани. Показано, что у больных РА происходит перераспределение жировой массы в организме, преимущественное ее накопление в области туловища и параллельное уменьшение объема мышечной ткани, что связано с системным воспалением, ограничением физической активности, сопутствующими заболеваниями, а также с проводимой терапией [14]. Не ясно, состояние какой ткани, жировой или мышечной, в большей степени снижает эффективность терапии. С другой стороны, влияние метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на СТ изучено пока недостаточно [15, 16].

Цель данного исследования – оценить параметры состава тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом на фоне противовоспалительной терапии после 24 недель наблюдения, а также влияние жировой и безжировой массы на достижение низкой активности и ремиссии заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 37 пациентов с ранним РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Критерии включения в исследова-

ние: достоверный диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; длительность заболевания менее года; умеренная и высокая активность заболевания (DAS28 (Disease Activity Score 28) $\geq 3,2$); отсутствие опыта применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), ГИБП и глюкокортикоидов (ГК). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническая характеристика больных РА представлена в таблице 1.

В исследовании преобладали женщины (84%) среднего возраста. Большинство пациентов были позитивны по РФ (76%) и АЦЦП (92%), имели высокую активность заболевания, умеренные функциональные нарушения. Только у 4 (11%) больных артрит был неэрозивным. Внесуставные проявления (ревматоидные узелки) диагностировали у 11% больных РА.

У всех пациентов измеряли объем талии (ОТ), рост и вес, рассчитывали ИМТ. ИМТ=18,5–24,9 кг/м² считали «нормальным»; ИМТ=25–29,9 кг/м² расценивали как «избыточную массу тела»; ИМТ \geq 30 кг/м² – как «ожирение» [17].

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=37)

Показатели	Значения
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	57,0 [47,0; 61,0]
Пол, n (%): мужчины/женщины	6 (16) / 31 (84)
Длительность заболевания (мес.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	6,0 [4,0; 8,0]
DAS28, Ме [25-й; 75-й процентиля]	5,5 [5,04; 5,99]
Активность по DAS28, n (%)	
умеренная	11 (30)
высокая	26 (70)
SDAI, Ме [25-й; 75-й процентиля]	31,1 [20,7; 41,7]
РФ+, n (%)	28 (76)
АЦЦП+, n (%)	34 (92)
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й процентиля]	29,0 [16,0; 45,0]
СРБ (мг/мл), Ме [25-й; 75-й процентиля]	20,4 [4,0; 41,1]
Рентгенологическая стадия, n (%): I/II/III/IV	4(11) / 29 (78) / 4(11) / 0
Функциональный класс, n (%): I/ II/III/IV	4 (11) / 33 (89) / 0 / 0
Терапия на момент включения: нестероидные противовоспалительные препараты, n (%)	23 (62)

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

СТ определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием дополнительной программы «Все тело» на аппарате HOLOGIC (США) до и через 6 месяцев после назначения терапии БПВП и ГИБП. При исследовании СТ оценивали массу жировой ткани и тощую массу (масса тканей, лишённая жира).

В соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» всем пациентам первоначально назначали метотрексат (МТ) подкожно 10 мг в неделю с постепенной эскалацией дозы до 20–25 мг в неделю (в зависимости от переносимости). Через 3 месяца от начала лечения оценивали его эффективность: в случае достижения ремиссии (SDAI (Simplified Disease Activity Score) <3,3) или хорошего эффекта (снижение SDAI на 17 баллов от первоначального значения) была продолжена монотерапия МТ. При недостаточной эффективности (при отсутствии к этому моменту ремиссии или хорошего эффекта) к терапии присоединяли ГИБП (адалimumаб в дозе 40 мг/2 нед. подкожно ($n=11$), цертолизумаб пэгол 200–400 мг/мес. ($n=3$), абатацепт в дозе 750–1000 мг 1 раз в мес. ($n=5$). Средняя длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни; результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Статистическая значимость динамики анализировавшихся показателей в каждой группе определялась с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Нормальный ИМТ до назначения терапии имели 18 (49%) больных, избыточную массу тела – 9 (24%), ожирение – 10 (27%) пациентов с ранним РА. Через 24 недели после начала противоревматической терапии в целом

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров состава тела и антропометрических показателей у пациентов с ревматоидным артритом ($n=37$) исходно и после 24 недель терапии, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Исходно	Через 24 недели
Окружность талии, см	89,0 [78,0; 100]	88,0 [78,0; 100]
Индекс массы тела, кг/м ²	25,2 [22,0; 33,0]	25,5 [22,5; 29,6]
Жировая масса, кг	23,1 [18,4; 32,1]	24,3 [18,4; 32,5] [†]
Жировая масса, %	34,2 [29,8; 41,1]	34,9 [28,2; 39,8]
Тощая масса, кг	43,1 [38,6; 52,2]	42,8 [39,0; 53,3] [†]
Тощая масса, %	62,1 [56,0; 67,2]	62,0 [58,0; 68,5]
Общая масса, кг	72,4 [59,6; 82,2]	73,3 [60,7; 83,0] [*]

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$; [†] – различия статистически значимы при $p = 0,051$

по группе статистически значимых различий по частоте данных градаций ИМТ выявлено не было: нормальные значения ИМТ наблюдались у 17 (46%), избыток массы тела – у 12 (32%), ожирение – у 8 (22%) больных ранним РА.

Параметры СТ и антропометрические показатели у пациентов с ранним РА проанализированы до и после назначения терапии (табл. 2).

Изменения «тощей» массы и массы жировой ткани к 24-й неделе терапии были пограничными (статистически не значимыми; $p = 0,051$), хотя в целом отмечалось статистически значимое увеличение общей массы тела ($p = 0,02$) при отсутствии статистически значимой динамики со стороны антропометрических показателей (ИМТ, ОТ).

С целью уточнения влияния разных схем терапии на СТ пациенты разделены на две группы. В первой ($n=18$) проводилась монотерапия МТ, во второй ($n=19$) – комбинированная терапия МТ и ГИБП (табл. 3).

При сравнении больных ранним РА в двух группах было отмечено, что пациенты с РА, которым в дальнейшем потребовалось назначение комбинированной терапии (МТ+ГИБП), исходно имели более высокие значения антропометрических (масса тела, ИМТ, ОТ) и острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ)).

Таблица 3. Исходная характеристика пациентов с ревматоидным артритом ($n=37$), получающих монотерапию метотрексатом и комбинированную терапию

Показатели	Монотерапия МТ ($n=18$)	МТ + ГИБП ($n=19$)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [38,0; 64,0]	57,0 [47,0; 60,0]
Пол: мужчины/женщины, n	1/17	5/14
Вес (кг), Me [25-й; 75-й перцентили]	62,0 [57,7; 77,6]	73,7 [64,5; 97,9] [*]
ОТ (см), Me [25-й; 75-й перцентили]	83,0 [75,0; 92,0]	96,5 [82,0; 110,0] [*]
ОТ/ОБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,86 [0,77; 0,92]	0,91 [0,81–1,0]
ИМТ (кг/м ²), Me [25-й; 75-й перцентили]	23,4 [21,6; 25,3]	29,2 [23,0; 34,6] [*]
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [4,6; 5,8]	5,85 [5,04; 6,4] [*]
SDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	32,4 [18,7; 41,0]	29,2 [24,6; 48,7] [*]
CDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [17,8; 32,1]	29,0 [20,5; 44,0] [*]
IgM РФ (МЕ/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	81,0 [25,2; 237,0]	158,0 [84,5; 239,0] [*]
АЦЦП (Ед/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	200,0 [113,3; 500,0]	200,0 [103,0; 220,1]
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	17,5 [12,0; 31,0]	37,0 [22,0; 50,0] [*]
СРБ (мг/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	10,9 [1,3; 27,0]	25,4 [13,5; 44,6] [*]

Примечание: МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела; DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; РФ – ревматоидный фактор; CDAI – Clinical Disease Activity Index; ПФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика показателей состава тела и активности болезни при использовании разных схем терапии

Показатели	1-я группа – монотерапия МТ (n=18)			2-я группа – комбинированная терапия МТ+ГИБП (n=19)		
	исходно	24 недели	Δ, %	исходно	24 недели	Δ, %
Жировая масса, кг	21,0 [17,2; 26,2]**	23,4 [17,5; 29,7]	+11	25,8 [18,4; 35,0]	28,1 [21,4; 37,9]*	+9
Тошья масса, кг	40,6 [37,3; 44,7]**	41,6 [38,2; 46,4]***/*	+2,5	49,7 [39,0; 56,1]	49,9 [41,0; 57,6]	0,4
Общая масса, кг	62,0 [57,7; 77,6]**	64,1 [59,5; 81,6]***	+3,4	73,7 [64,5; 97,9]	75,8 [66,8; 102,1]*	+2,8
DAS28	5,26 [4,63; 5,8]	2,34 [1,9; 3,75]*	-55,5	5,85 [5,04; 6,37]	3,87 [2,91; 4,88]*	-34
SDAI	32,4 [18,7; 41,4]	4,41 [2,05; 9,1]***/*	-86,4	29,2 [24,6; 45,3]	13,6 [7,3; 19,7]*	-53,4
CDAI	30,0 [17,8; 34,0]	3,5 [2,0; 9,1]*	-88,3	27,3 [20,5; 41,9]	9,03 [7,1; 19,0]*	-67

Примечание: данные представлены как Ме [25-й; 75-й процентиля], если не указано иначе; МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; Δ – разность показателей между группами к 6-му месяцу терапии; DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ПФ – ревматоидный фактор; CDAI – Clinical Disease Activity Index; * – различия факторов до лечения и через 6 мес. статистически значимы при $p < 0,05$; ** – различия исходных значений в 1-й и 2-й группах статистически значимы при $p < 0,05$; *** – различия показателей между группами к 6-му месяцу терапии статистически значимы при $p < 0,05$

После 24 недель терапии ремиссия по индексу SDAI была достигнута у 8 (44,4%) больных в группе монотерапии МТ, но ни в одном случае – в группе комбинированной терапии ($p > 0,05$); по индексу DAS28 – у 12 (66,7%) и у 6 (31,6%) пациентов соответственно ($p = 0,3$).

Пациенты, получавшие монотерапию МТ, исходно имели меньшую «тошью» и жировую массу, чем больные, получавшие комбинированную терапию МТ и ГИБП. Различия оставались статистически значимыми и после 6 месяцев терапии для «тошей» и общей массы ($p < 0,05$ во всех случаях).

После 24 недель комбинированной терапии наблюдалось повышение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы «тошей» ткани. Напротив, на фоне монотерапии МТ наблюдался прирост «тошей» массы при отсутствии изменений общей и жировой массы.

Чтобы оценить, каким образом исходный СТ влияет на эффективность противовоспалительной терапии, все пациенты были разделены на группу достигших ремиссии/низкой активности (DAS28 < 3,2; $n = 18$) и группу с сохраняющейся к 24-й неделе лечения умеренной/высокой активностью (DAS28 ≥ 3,2; $n = 19$) (табл. 5).

У больных РА до начала терапии наблюдались корреляции массы жировой ткани и общей массы с СОЭ ($R = 0,44$ и $R = 0,36$ соответственно), уровнем СРБ ($R = 0,34$ и $R = 0,36$ соответственно), ОТ и ИМТ ($R = 0,79$ и $R = 0,86$ соответственно) ($p < 0,01$ во всех случаях).

У пациентов, достигших после 24 недель терапии ремиссии/низкой активности РА, исходные значения ИМТ, массы жировой ткани и общей массы тела были ниже,

Таблица 5. Исходные показатели состава тела в зависимости от достигнутой к 24-й неделе активности ревматоидного артрита, Ме [25-й; 75-й процентиля]

Показатели	Ремиссия/низкая активность (n=18)	Умеренная/высокая активность (n=19)
ИМТ, кг/м ²	23,0 [21,6; 25,3]	29,2 [24,3; 34,6]*
Жировая масса, кг	19,4 [15,8; 25,9]	30,3 [21,3; 40,0]*
Жировая масса, %	30,2 [26,0; 36,4]	38,4 [32,3; 43,4]*
Тошья масса, кг	45,2 [38,9; 54,4]	44,5 [38,9; 54,1]
Тошья масса, %	67,1 [60,3; 70,2]	59,2 [53,7; 64,5]*
Общая масса тела, кг	63,6 [57,7; 76,4]	73,0 [59,7; 102,1]*

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; * – различия исходных значений в 1-й и 2-й группах статистически значимы при $p < 0,05$

чем у пациентов с сохраняющейся, несмотря на лечение, умеренной/высокой активностью заболевания. Исходное относительное содержание тошей массы было выше у пациентов, достигших ремиссии/низкой активности РА к 24-й неделе терапии.

Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с ранним РА после 6 месяцев комбинированной терапии МТ и ГИБП наблюдалось повышение жировой и общей массы при отсутствии изменений со стороны массы «тошей» ткани. Напротив, на фоне монотерапии МТ наблюдался прирост тошей (безжировой) массы при отсутствии изменений общей и жировой массы.

Показано, что у больных РА безжировая масса ниже, а жировая масса – выше, чем у здоровых людей, как у мужчин, так и у женщин [14]. Распространенность патологических изменений СТ, таких как избыточный вес, саркопения и саркопеническое ожирение, значительно выше у пациентов с РА, чем у здоровых людей, и эти изменения наблюдаются уже на ранней стадии заболевания [18, 19].

I.L. Engvall и соавт. [16] наблюдали пациентов с ранним РА ($n = 40$), которым была инициирована терапия МТ (20 мг/нед. в течение 3 месяцев). Далее при отсутствии лечебного эффекта 18 пациентам понадобилось усиление терапии в виде добавления ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО-α) инфликсимаба, вторая группа получала комбинированную терапию БПВП: МТ + сульфасалазин (ССЗ) + гидроксихлорохин (ГХ). Через 24 месяца в группе лечения ГИБП наблюдалось значительное увеличение жировой массы в отличие от пациентов, получавших БПВП, несмотря на сопоставимое снижение активности заболевания. В то же время изменения тошей массы существенно не различались между группами. Авторы делают вывод о том, что, несмотря на сходное снижение активности заболевания у больных РА, применение ингибитора ФНО-α способствовало увеличению массы жира в организме, в отличие от терапии БПВП. Эти данные согласуются с результатами нашей работы.

S.M. Marsoоа и соавт. [15] в двух группах больных РА провели исследование по оценке влияния ингибиторов ФНО-α (этанерцепт; $n = 12$) и БПВП (метотрексат; $n = 12$) на СТ у пациентов с ранним РА (длительность заболевания менее 6 мес.). На 24-й неделе терапии существенных изменений параметров СТ у больных РА обнаружено не было.

Аналогичные результаты (отсутствие изменений СТ) были получены при использовании ингибиторов ФНО- α в трех небольших проспективных исследованиях с различными сроками наблюдения (от 12 недель до 2 лет) без контрольных групп [20–22]. В ряде работ отмечено, что проводимая таргетная терапия не улучшала СТ больных РА, хотя влияла на активность заболевания [23, 24].

Напротив, G. Vial и соавт. [25] спустя год после начала терапии ингибиторами ФНО- α обнаружили значительное увеличение параметров мышечной массы и улучшение мышечной функции у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО- α .

В двух открытых проспективных исследованиях проводившееся в течение 1 года лечение ингибитором интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумабом (ТЦЗ) было связано с увеличением мышечной массы, но без изменения жировой массы [26, 27].

Данные о влиянии других ГИБП (абатацепт, ритуксимаб) и ингибиторов Янус-киназ (ЖАК, Janus kinase) на СТ у пациентов с РА отсутствуют [28].

В нашем исследовании недостаточная эффективность противовоспалительной терапии к 3-му месяцу наблюдения ассоциировалась с высокими исходными значениями ИМТ, тощей и жировой массы, к 6-му месяцу — с высокими исходными значениями ИМТ и жировой массы.

В исследовании A.V. Lemmey и соавт. [29] пациенты с РА, достигшие ремиссии по индексу DAS28 имели несколько лучший СТ (без статистически значимых различий), чем больные с умеренной/высокой активностью, что полностью согласуется с нашими данными.

В работе A. Levitsky и соавт. [30] к 24-му месяцу терапии больные РА без ожирения достигали ремиссии на фоне терапии БПВП (МТ, ССЗ, ГХ) и при назначении комбинации МТ с ингибиторами ФНО- α в 52% и 51% случаев соответственно; пациенты с ожирением по ИМТ — лишь в 15% и 33% случаев соответственно ($p < 0,05$).

В исследованиях S. Juan и соавт. [31] избыточная масса тела приводила к снижению эффективности ингибиторов ФНО- α , но не абатацепта и ТЦЗ, что свидетельствует о необходимости рассмотрения индивидуальной стратегии лечения для пациентов с ожирением и ИВРЗ.

Таким образом, резюмируя полученные нами данные, можно сделать следующие выводы: наше «пилотное» исследование проходило в условиях реальной клинической практики, где выбор ГИБП не был строго регламентирован и осуществлялся лечащими врачами, поэтому полностью экстраполировать полученные данные на всех пациентов с РА и все схемы терапии нельзя.

Возможно, увеличение жировой массы на фоне комбинированной схемы терапии было в наибольшей степени связано с применением ингибиторов ФНО- α , а не абатацепта, так как именно адалимумаб и цертолизумаб пэггол преобладали среди назначенных ГИБП. В исследование были включены пациенты с РА мужского и женского пола, и, возможно, половые различия могли внести коррективы в полученные данные.

С другой стороны, во всех зарубежных работах ожирение как фактор неэффективности противовоспалительной терапии всегда рассматривалось с позиций ИМТ, но не параметров СТ. В данном исследовании впервые показано, что именно жировая масса ответственна за недостижение ремиссии или низкой активности заболевания после 3 и 6 месяцев терапии. Конечно, исходно группы были несопоставимы не только по антропометрическим показателям (ИМТ, ОТ), но и по активности РА.

Известно, что жировая ткань за счет синтеза в ней провоспалительных цитокинов может поддерживать хроническое воспаление. Нами была отмечена прямая корреляция массы жировой ткани и уровня СРБ и СОЭ, а также отмечено, что исходные значения этих показателей были выше в группе пациентов, которым в дальнейшем потребовалось назначение комбинированной терапии. Следует обратить внимание на то, что ожирение само по себе приводит к увеличению СОЭ, и это может влиять на интерпретацию значений индексов активности, включающих этот лабораторный компонент [13].

Полученные предварительные данные по оценке влияния противоревматических препаратов на СТ важны для выбора персонализированной терапии у пациентов с ожирением/избыточным весом и требуют дальнейших исследований на большей выборке больных ИВРЗ и в более однородных группах по полу, активности заболевания и применяемым ГИБП.

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

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Yoshida T, Hashimoto M, Kawahara R, Yamamoto H, Tanaka M, Ito H, et al. Non-obese visceral adiposity is associated with the risk of atherosclerosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2018;38(9):1679–1689. doi: 10.1007/s00296-018-4095-0
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046
- Cui C, Mackey RH, Shaaban CE, Kuller LH, Lopez OL, Seki-kawa A. Associations of body composition with incident dementia in older adults: Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Alzheimers Dement*. 2020;16(10):1402–1411. doi: 10.1002/alz.12125
- Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):309–314. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.08.001
- Radkowski MJ, Sławiński P, Targowski T. Osteosarcopenia in rheumatoid arthritis treated with glucocorticosteroids — Essence, significance, consequences. *Reumatologia*. 2020;58:101–106. doi: 10.5114/reum.2020.95363
- Yoshida T, Hashimoto M, Kawahara R, Yamamoto H, Tanaka M, Ito H, et al. Non-obese visceral adiposity is associated with the risk

- of atherosclerosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2018;38(9):1679-1689. doi: 10.1007/s00296-018-4095-0
8. Stanley A, Schuna J, Yang S, Kennedy S, Heo M, Wong M, et al. Distinct phenotypic characteristics of normal-weight adults at risk of developing cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(4):967-978. doi: 10.1093/ajcn/nqaa194
 9. Shetty S, Kapoor N, Thomas N, Paul TV. DXA measured visceral adipose tissue, total fat, anthropometric indices and its association with cardiometabolic risk factors in mother-daughter pairs from India. *J Clin Densitom*. 2021;24(1):146-155. doi: 10.1016/j.jocd.2020.06.001
 10. Chen Y, He D, Yang T, Zhou H, Xiang S, Shen L, et al. Relationship between body composition indicators and risk of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults. *BMC Public Health*. 2020;20(1):452. doi: 10.1186/s12889-020-08552-5
 11. England BR, Baker JF, Sayles H, Michaud K, Caplan L, Davis LA, et al. Body mass index, weight loss, and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):11-18. doi: 10.1002/acr.23258
 12. George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z
 13. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363-271 (In Russ.)].doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 14. Letarouilly JG, Flipo RM, Cortet B, Tournadre A, Paccou J. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: A narrative literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1-21. doi: 10.1177/1759720X211015006
 15. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1463-1472. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1463
 16. Engvall IL, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: A randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R197. doi: 10.1186/ar3169
 17. Sellen DW. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization Technical Report Series*. 1995;854(1):452. doi: 10.1017/S0021932098261359
 18. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: Association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):807-815. doi: 10.1002/art.23719
 19. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Феклистов АЮ, Демин НВ, Сорокина АО, Никитинская ОА. Фенотипы состава тела, физическая работоспособность и качество жизни у женщин с ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):654-660. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Feklistov AY, Demin NV, Sorokina AO, Nikitinskaya OA. Phenotypes of body composition, physical performance and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):654-660 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201494
 20. Toussirof É, Mourou L, Dehecq B, Wendling D, Grandclément É, Dumoulin G; CBT-506. TNF α blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: A 2-year prospective study. *Eur J Nutr*. 2014;53(3):951-961. doi: 10.1007/s00394-013-0599-2
 21. Serelis J, Kontogianni MD, Katsiogiannis S, Bletsas M, Tektonidou MG, Skopouli FN. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(6):795-797. doi: 10.1007/s10067-008-0855-7
 22. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KM, Koutedakis Y, Nevill AM, Panoulas VF, et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: Effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1824-1827. doi: 10.1093/rheumatology/kem291
 23. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1250-1258. doi: 10.1093/rheumatology/ker004
 24. Dessein PH, Solomon A, Hollan I. Metabolic abnormalities in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:901-915. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.001
 25. Vial G, Lambert C, Pereira B, Couderc M, Malochet-Guinaumand S, Mathieu S, et al. The effect of TNF and non-TNF-targeted biologics on body composition in rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2021;10(3):487. doi: 10.3390/jcm10030487
 26. Tournadre A, Pereira B, Duthiel 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
 27. Toussirof 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
 28. Chikugo M, Sebe M, Tsutsumi R, Iuchi M, Kishi J, Kuroda M, et al. Effect of Janus kinase inhibition by tofacitinib on body composition and glucose metabolism. *J Med Invest*. 2018;65(3.4):166-170. doi: 10.2152/jmi.65.166
 29. Lemmey AB, Wilkinson TJ, Clayton RJ, Sheikh F, Whale J, Jones HS, et al. Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1736-1745. doi: 10.1093/rheumatology/kew243
 30. Levitsky A, Brismar K, Hafström I, Hambardzumyan K, Lourdos C, van Vollenhoven RF, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: Results from the SWEFOT trial. *RMD Open*. 2017;3(2):e000458. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000458
 31. Juan S, Jiabi Z. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):173-183. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.007

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

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

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

Дёмин Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Смирнов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

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