

Влияние ингибиторов интерлейкина 6 на состав тела, адипоцитокины и инсулиноподобный фактор роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом

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

Поступила 17.02.2025
Принята 29.04.2025

Л.В. Кондратьева, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, А.А. Абрамкин, Т.А. Лисицына, Н.В. Демин, М.Е. Диатроптов, А.С. Авдеева

Цель работы — изучить влияние ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6 на состав тела, а также на уровни лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР) 1 у пациентов с ревматоидным артритом (РА) во время проспективного наблюдения в течение 6 месяцев.

Материал и методы. В исследование были включены 29 больных РА с умеренной и высокой активностью заболевания, которым впервые инициирована терапия тоцилизумабом 8 мг/кг/инфузию внутривенно ($n=13$) или олоклизумабом 64 мг подкожно ($n=16$) каждые 4 недели. В двух точках, исходно (T0) и в конце наблюдения (T1), с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) оценивали состав тела (содержание жировой ткани и тощей ткани), иммуноферментным методом определяли уровни лептина, адипонектина, ИФР-1.

Результаты. После 6 месяцев терапии ремиссии и низкой активности заболевания достигли 11 (84,6%) пациентов в группе тоцилизумаба и 14 (87,5%) — в группе олоклизумаба ($p=0,75$). Медиана промежутка до повторной ДРА составила 5,5 [5,5; 8,0] месяца. В целом у пациентов с РА увеличились индекс массы тела (ИМТ), жировая и тощая масса, концентрация лептина, адипонектина и ИФР-1 ($p<0,05$). Обнаружена корреляция между изменением (Δ) жировой массы и Δ уровня С-реактивного белка (СРБ; $r=-0,6$; $p=0,0005$), Δ содержания лептина и Δ жировой массы ($r=0,69$; $p=0,000048$), Δ концентрации ИФР-1 и Δ тощей массы ($r=0,39$; $p=0,042$). При использовании тоцилизумаба медиана Δ жировой массы составила $-0,04$ [$-1,1$; $0,4$] кг, при назначении олоклизумаба — $+3,9$ [2,1; 5,0] кг ($p=0,00008$); Δ лептина — $0,16$ [$-3,84$; 3,12] и $6,26$ [1,94; 20,7] нг/мл соответственно ($p=0,037$), Δ тощей массы, Δ адипонектина и Δ ИФР-1 оказались сопоставимы в обеих группах ($p>0,05$).

Выводы. Применение обоих ингибиторов ИЛ-6 приводило к выраженному снижению активности заболевания после 6 месяцев терапии у большинства пациентов с РА, что сопровождалось увеличением как жировой, так и тощей массы, а также уровня лептина, адипонектина и ИФР-1 в сыворотке крови. Накопление жировой массы было напрямую взаимосвязано с уменьшением выраженности воспаления, а повышение концентрации лептина и ИФР-1 — с изменениями состава тела. Тоцилизумаб, в отличие от олоклизумаба, статистически значимо не влиял на жировую массу и уровень лептина.

Ключевые слова: ингибиторы интерлейкина 6, тоцилизумаб, олоклизумаб, состав тела, адипоцитокины, лептин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста 1

Для цитирования: Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Абрамкин АА, Лисицына ТА, Демин НВ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС. Влияние ингибиторов интерлейкина 6 на состав тела, адипоцитокины и инсулиноподобный фактор роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):298–304.

EFFECT OF INTERLEUKIN 6 BLOCKERS ON BODY COMPOSITION, ADIPOCYTOKINES AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Liubov V. Kondratyeva, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Anton A. Abramkin, Tatiana A. Lisitsyna, Nikolay V. Demin, Mikhail E. Diatroptov, Anastasia S. Avdeeva

The aim — to study the effect of interleukin (IL) 6 blockers on body composition, as well as leptin, adiponectin, and insulin-like growth factor (IGF) 1 levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) during a prospective follow-up of 6 months.

Material and methods. The study included 29 patients with RA with moderate to high disease activity who were first initiated on therapy with tocilizumab 8 mg/kg/infusion intravenously ($n=13$) or olokizumab 64 mg subcutaneously ($n=16$) every 4 weeks. At two points, at baseline (T0) and at the end of observation (T1), body composition (fat mass and lean mass) was assessed using dual-energy X-ray, and leptin, adiponectin, and IGF-1 levels were determined using an enzyme immunoassay.

Results. After 6 months of therapy, remission and low disease activity were achieved in 11 (84.6%) patients in the tocilizumab group and 14 (87.5%) in the olokizumab group ($p=0.75$). Repeated DXA was performed after 5.5 [5.5; 8.0] months; overall, BMI, fat and lean mass, leptin, adiponectin and IGF-1 concentrations increased in RA patients ($p<0.05$). Correlations were found between Δ fat mass and Δ CRP ($r=-0.6$; $p=0.0005$), Δ leptin and Δ fat mass ($r=0.69$; $p=0.000048$), Δ IGF-1 and Δ lean mass ($r=0.39$; $p=0.042$). When using tocilizumab, Δ fat mass was -0.04 [-1.1 ; 0.4] kg, when using olokizumab — $+3.9$ [2.1; 5.0] kg ($p=0.00008$), Δ leptin — 0.16 [-3.84 ; 3.12] and 6.26 [1.94; 20.7] ng/ml, respectively ($p=0.037$), Δ lean mass, Δ adiponectin and Δ IGF-1 were comparable in the two groups ($p>0.05$).

Conclusions. The use of both IL-6 blockers resulted in a significant decrease in disease activity after 6 months of therapy in most patients with RA, which was accompanied by an increase in BMI, fat and lean mass, as well as serum leptin, adiponectin and IGF-1 levels. The accumulation of fat mass was directly related to a decrease in the severity of inflammation, and an increase in the concentration of leptin and IGF-1 – with body composition changes. Tocilizumab, unlike olokizumab, did not significantly affect fat mass accumulation and leptin levels elevation.

Key words: interleukin 6 blockers, tocilizumab, olokizumab, body composition, adipocytokines, leptin, adiponectin, insulin-like growth factor 1

For citation: Kondratyeva LV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Abramkin AA, Lisitsyna TA, Demin NV, Diatroptov ME, Avdeev AS. Effect of interleukin 6 blockers on body composition, adipocytokines and insulin-like growth factor 1 in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):298–304 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-298-304

Введение

Ревматоидный артрит – это наиболее частое иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1].

В патогенезе РА значимую роль играет гиперпродукция интерлейкина (ИЛ) 6 [2, 3]. Наряду с развитием и поддержанием воспаления данный цитокин участвует во многих физиологических процессах. Так, известно о его воздействии на центральную нервную систему, вызывающем снижение аппетита. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует поглощение глюкозы работающими скелетными мышцами, но подавляет этот процесс и усиливает липолиз в жировой ткани [4, 5]. Исходя из таких предпосылок, теоретически лекарственные препараты, блокирующие ИЛ-6, должны обладать определенными плейотропными свойствами – способностью изменять состав тела, уровни метаболических маркеров жировой и мышечной ткани (адипоцитокинов (АЦК) и миокинов). Однако к настоящему моменту клинических исследований, посвященных данной проблеме, очень мало, и они сосредоточены исключительно на тоцилизумабе, который представляет собой recombinantное гуманизированное моноклональное антитело к растворимым и мембранным рецепторам ИЛ-6 [6, 7]. Преимущества и риски прерывания сигнального пути ИЛ-6 в других точках, например, при непосредственной

нейтрализации ИЛ-6 олокизумабом – первым российским препаратом, представляющим собой гуманизированное моноклональное антитело к самому цитокину, не ясны [8, 9]. Связаны ли между собой напрямую противовоспалительный и метаболический эффект ингибиторов ИЛ-6, также не известно.

Целью представленного исследования было изучение влияния двух препаратов из одной фармакологической группы ингибиторов ИЛ-6, но с разными молекулярными мишенями, тоцилизумаба и олокизумаба, на состав тела (содержание жировой ткани и тощей ткани), а также на уровни АЦК (лептина, адипонектина) и миокина (инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1)) у пациентов с РА во время динамического наблюдения в течение 6 месяцев.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 29 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [10], с умеренной и высокой активностью заболевания (DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) >3,2), которым в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Все пациенты с РА (n=29)	Группа тоцилизумаба (n=13)	Группа олокизумаба (n=16)	p
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	52 [41; 60]	52 [45; 56]	55 [40; 60,5]	0,56
Женщины/мужчины, n	20/9	8/5	12/4	0,71
Длительность РА (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 13]	10 [2; 13]	6 [3; 11]	0,85
РФ+, n (%)	18 (62,1)	11 (84,6)	7 (43,75)	0,062
АЦКП+, n (%)	18 (62,1)	11 (84,6)	7 (43,75)	0,062
DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [5,3; 6,4]	5,5 [5,1; 6,4]	5,7 [5,4; 6,4]	0,53
Активность, n (%)				
Умеренная (DAS28-СОЭ=3,2–5,1)	6 (20,7)	5 (38,5)	1 (6,25)	0,1
Высокая (DAS28-СОЭ>5,1)	23 (79,3)	8 (61,5)	15 (93,75)	
Рентгенологическая стадия РА, n (%)				
I	3 (10,3)	2 (15,4)	1 (6,25)	0,40
II	15 (51,7)	7 (53,8)	8 (50,0)	
III	5 (17,2)	3 (23,1)	2 (12,5)	
IV	6 (20,7)	1 (7,7)	5 (31,25)	
Прием ГК, n (%)	12 (41,4)	3 (23,1)	9 (56,3)	0,15
Доза ГК (в пересчете на преднизолон) (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [5; 10]	5 [5; 7,5]	5 [5; 10]	0,73
Метотрексат, n (%)	15 (51,7)	9 (69,2)	7 (43,75)	0,32
Лефлуномид, n (%)	6 (20,7)	3 (23,1)	2 (12,5)	0,63
Другие сБПВП (сульфасалазин, гидроксихлорохин), n (%)	8 (27,6)	2 (15,4)	6 (37,5)	0,36
Неэффективность ИФНО-α, n (%)	3 (10,3)	1 (7,7)	2 (12,5)	0,85

Примечание: РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦКП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; ГК – глюкокортикоиды; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты

Таблица 2. Динамика показателей воспалительной активности на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 6, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Тоцилизумаб (n=13)			Олокизумаб (n=16)		
	T0	T1	p	T0	T1	p
DAS28-COЭ	5,5 [5,1; 6,4]	2,3 [1,6; 3,0]	0,0015	5,7 [5,4; 6,4]	2,6 [1,6; 2,8]	0,00044
СРБ, мг/л	7,2 [4,3; 14,7]	0,2 [0,2; 0,4]	0,0037	48,8 [27,7; 74,6]*	0,6 [0,4; 1,0]	0,00044
СОЭ, мм/ч	23 [16; 37]	4 [2; 8]	0,0015	64 [44; 79]*	6 [2; 10]	0,00078

Примечание: DAS28-COЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; * – $p < 0,01$ при сравнении между группами тоцилизумаба и олокизумаба в той же точке

в 2023–2024 гг. впервые инициирована терапия тоцилизумабом 8 мг/кг/инфузию внутривенно ($n=13$) или олокизумабом 64 мг подкожно ($n=16$) каждые 4 недели. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения были возраст менее 18 лет, наличие инфекции, злокачественного новообразования и планирование беременности в последующие 6 месяцев. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее частой причиной назначения ингибиторов ИЛ-6 была недостаточная эффективность или непереносимость синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), в 3 случаях (1 – в группе тоцилизумаба, 2 – в группе олокизумаба) – неэффективность предыдущей терапии, включающей ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α).

Длительность наблюдения составила ≥ 6 месяцев. В этот период по условиям исследования разрешалась смена сБПВП, однако назначение глюкокортикоидов (ГК) или увеличение их дозы, а также прием лекарственных препаратов для снижения веса не допускались. Эффективность тоцилизумаба и олокизумаба оценивали по доле больных РА, достигших после 6 месяцев терапии ремиссии ($\text{DAS28-COЭ} < 2,6$) и низкой активности заболевания ($2,6 \leq \text{DAS28-COЭ} \leq 3,2$) [11].

У всех пациентов с РА в двух точках, исходно (T0) и в конце исследования (T1), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на аппарате Lunar (GE HealthCare, США) с программой «Все тело» определяли массу жировой и тощей ткани в организме. У 28 больных оценивались уровни лептина, адипонектина и ИФР-1 в сыворотке крови в динамике; еще у одного пациента, получавшего тоцилизумаб, была известна только их исходная концентрация. Применяли наборы реактивов для иммуноферментного анализа производителей BioVendor (Чешская Республика) для адипонектина, Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада) для лептина, Mediagnost (Германия) для ИФР-1. Уровни АЦК и ИФР-1 у больных при включении в исследование сравнивали с данными контрольной группы, которая состояла из 27 человек без ИВРЗ, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ с больными РА. Абсолютное изменение каждого показателя (Δ) в динамике на фоне терапии ингибиторами ИЛ-6 рассчитывали по формуле: Δ показателя = показатель в T1 – показатель в T0.

Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики в программе Statistica (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные (n) и относительные (%) величины, для количественных – медиана и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении независимых групп качественным признакам применяли критерий χ^2 Пирсона (при значении ожидаемых явлений в четырехпольной таблице сопряженности менее 10 – с поправкой

на непрерывность Йетса), по количественным – критерий Манна – Уитни, при сравнении связанных групп – критерий Вилкоксона, для оценки взаимосвязи – критерий корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты в группах тоцилизумаба и олокизумаба при включении в исследование были сопоставимы по полу, возрасту, длительности РА, индексу DAS28-COЭ, проводимой противовоспалительной терапии. Существовала тенденция к более частому обнаружению аутоантител (ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)) в группе тоцилизумаба (табл. 1). Во время динамического наблюдения у 4 участников (по 2 в каждой группе) была снижена доза преднизолона на 2,5–10 мг/сут.

После 6 месяцев терапии ремиссии и низкой активности заболевания достигли 25 (86,2%) пациентов с РА: 11 (84,6%) – в группе тоцилизумаба, 14 (87,5%) – при использовании олокизумаба ($p=0,75$). Исходно скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка (СРБ) оказались выше в группе олокизумаба, к концу исследования на фоне проводимой терапии эти показатели статистически значимо снизились и стали сопоставимы (табл. 2).

ДРА проведена дважды, медиана промежутка между исходным и повторным исследованием – 5,5 [5,5; 8,0] мес. В целом у больных РА за этот период отмечалось увеличение ИМТ, жировой массы и тощей массы (табл. 3).

Обнаружены корреляции между Δ ИМТ и Δ DAS28-COЭ ($r=-0,37$; $p=0,045$), Δ ИМТ и Δ СРБ ($r=-0,5$; $p=0,005$), Δ жировой массы и Δ СРБ ($r=-0,6$; $p=0,0005$). Статистически значимых взаимосвязей Δ тощей массы с Δ DAS28-COЭ, Δ СРБ, Δ СОЭ не выявлено. У пациентов, достигших ремиссии и низкой активности РА ($n=25$), и у больных с сохраняющейся после 6 месяцев терапии умеренной активностью заболевания ($n=4$) Δ ИМТ, Δ жировой массы и Δ тощей массы были сопоставимы ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 3. Динамика индекса массы тела и показателей состава тела больных ревматоидным артритом, Me [25-й; 75-й перцентили] ($n=29$)

Параметры	Исходно (T0)	После лечения (T1)
ИМТ, кг/м ²	24,6 [21,9; 27,9]	25,9 [24,1; 28,8]*
Общая масса тела, кг	69,6 [58,9; 79,4]	73,2 [61,5; 81,1]*
Жировая масса, кг	28,8 [18,0; 31,9]	28,3 [20,6; 36,4]*
Жировая масса, %	41,5 [31,8; 45]	42,4 [34,6; 45,0]
Тощая масса, кг	40,8 [35,6; 46,8]	40,6 [36,5; 50,0]*

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; * – $p < 0,01$

Таблица 4. Динамика индекса массы тела и состава тела у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 6, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Тоцилизумаб (n=13)			Олокизумаб (n=16)		
	T0	T1	p	T0	T1	p
ИМТ, кг/м ²	26,5 [24,6; 28,9]	25,7 [24,3; 28,9]	0,51	23,9 [21,4; 26,2]	26,2 [23,5; 28,8]	0,00064
Общая масса тела, кг	71,9 [60,7; 85,4]	71,2 [60,9; 85,5]	0,46	64,7 [58,1; 73,6]	73,2 [62,2; 79,0]	0,00053
Жировая масса, кг	28,8 [21,3; 31,4]	26,7 [20,6; 33,4]	0,60	26,9 [17,2; 33,2]	31,4 [20,7; 37,7]	0,00044
Жировая масса, %	39,6 [32,7; 43,9]	35,8 [31,9; 43,8]	0,064	41,8 [31,7; 46,0]	44,1 [36,1; 48,2]	0,0023
Тощая масса, кг	41,2 [36,9; 48,0]	41,8 [36,9; 50,0]	0,023	40,0 [35,1; 46,1]	40,4 [36,4; 49,8]	0,015

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Исходные ИМТ и состав тела статистически значимо не различались в группах тоцилизумаба и олокизумаба. В конце исследования ИМТ и состав тела в обеих группах все еще оставались сходными, но в группе олокизумаба увеличились жировая масса, тощая масса и ИМТ по сравнению с исходными данными, тогда как в группе тоцилизумаба увеличилась только тощая масса (табл. 4).

При использовании тоцилизумаба медиана Δ жировой массы составила $-0,04 [-1,1; 0,4]$ кг, при назначении олокизумаба $+3,9 [2,1; 5,0]$ кг ($p=0,00008$); Δ тощей массы в обеих группах была сопоставима – ее медианы составили соответственно $+0,7 [0,1; 2,4]$ и $+2,4 [0,4; 3,4]$ кг ($p=0,37$).

Пациенты с РА при включении в исследование имели сходные с контрольной группой уровни лептина ($p=0,14$) и адипонектина ($p=0,53$). Существовала тенденция к более низкому содержанию ИФР-1 в сыворотке у больных РА ($p=0,050$; табл. 5). Концентрация лептина в T0 коррелировала с ИМТ ($r=0,65$; $p=0,00414$) и жировой массой ($r=0,74$; $p=0,000005$), адипонектина – с ИМТ ($r=-0,54$; $p=0,0028$), жировой ($r=-0,39$; $p=0,037$) и тощей массой ($r=-0,49$; $p=0,064$). Взаимосвязи АЦК с DAS28-COЭ, СОЭ, СРБ, а также между ИФР-1 и параметрами состава тела или активности РА не выявлено.

На фоне терапии ингибиторами ИЛ-6 у пациентов с РА к концу наблюдения отмечено статистически значимое повышение уровней лептина, адипонектина, ИФР-1. Выявлены корреляции между Δ уровня лептина и Δ ИМТ ($r=0,57$; $p=0,0014$), Δ уровня лептина и Δ жировой массы ($r=0,69$;

$p=0,000048$), а также Δ ИФР-1 и Δ ИМТ ($r=0,41$; $p=0,028$), Δ концентрации ИФР-1 и Δ тощей массы ($r=0,39$; $p=0,042$). Взаимосвязей Δ уровня адипонектина с Δ ИМТ и Δ показателей состава тела, а также Δ уровня АЦК с Δ ИФР-1, Δ DAS28-COЭ, Δ СОЭ, Δ СРБ на фоне терапии не обнаружено. Динамика концентраций цитокинов у пациентов, достигших и не достигших во время исследования ремиссии/низкой активности заболевания, была сопоставима ($p>0,05$).

Исходные уровни лептина, адипонектина, ИФР-1 в группах тоцилизумаба и олокизумаба не различались (табл. 6). После 6 месяцев терапии в группе тоцилизумаба статистически значимо увеличилась только концентрация адипонектина, в группе олокизумаба – всех трех показателей (табл. 6).

Изменение содержания в крови лептина (Δ лептина) на фоне применения тоцилизумаба оказалось меньше, чем при использовании олокизумаба ($0,16 [-3,84; 3,12]$ нг/мл против $6,26 [1,94; 20,7]$ нг/мл, $p=0,037$). Статистически значимых различий между группами по уровню АЦК и ИФР-1 в T1, а также Δ адипонектина за время наблюдения не было ($p>0,05$ во всех случаях).

Обсуждение

Применение обоих ингибиторов ИЛ-6 приводило к выраженному снижению активности заболевания после 6 месяцев терапии у большинства наших пациентов с РА, что сопровождалось увеличением ИМТ, жировой и тощей массы, а также уровней лептина, адипонектина

Таблица 5. Уровни лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом и в контрольной группе, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Контроль (n=27)	РА (n=29) [#]	
		T0	T1
Лептин, нг/мл	23,6 [16,4; 29,3]	15,1 [8,9; 31,8]	17,1 [7,8; 34,8]*
Адипонектин, мкг/мл	8,7 [7,0; 10,8]	8,4 [5,9; 9,3]	8,9 [7,5; 11,1]*
ИФР-1, нг/мл	194,4 [169,6; 213,0]	175,2 [131,9; 201,6]**	189,6 [175,4; 226,8]*

Примечание: * – в T1 уровни адипоцитокинов и инсулиноподобного фактора роста 1 исследованы у 28 больных ревматоидным артритом; * – $p<0,05$ по сравнению с уровнем в T0 у пациентов с РА; ** – $p=0,050$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 6. Динамика уровней лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 6, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Тоцилизумаб (n=13) [#]			Олокизумаб (n=16)		
	T0	T1	p	T0	T1	p
Лептин, нг/мл	15,0 [8,9; 34,6]	10,6 [7,6; 32,2]	0,94	19,0 [7,6; 29,2]	24,3 [10,2; 41,1]	0,017
Адипонектин, мкг/мл	8,7 [7,8; 9,2]	8,9 [7,6; 14,0]	0,034	7,4 [5,9; 9,6]	8,5 [7,3; 9,6]	0,010
ИФР-1, нг/мл	175,2 [152,4; 200,0]	184,9 [170,8; 212,4]	0,43	157,6 [107,7; 202,6]	194,4 [175,4; 240,6]	0,039

Примечание: * – в T1 уровни адипоцитокинов и инсулиноподобного фактора роста 1 исследованы у 12 больных ревматоидным артритом, получавших тоцилизумаб

и ИФР-1 в сыворотке крови. Накопление жировой массы было напрямую взаимосвязано с уменьшением выраженности воспаления, а повышение концентрации лептина и ИФР-1 — с изменениями состава тела.

Ранее уже было доказано, что использование тоцилизумаба приводит к увеличению веса и ИМТ [5, 12]. В двух зарубежных работах, в которых, как и в нашем исследовании, состав тела оценивали с помощью ДРА, также отмечено накопление тощей массы к 6–12-му месяцу терапии тоцилизумабом, однако масса жировой ткани оставалась стабильной [6, 7]. По-видимому, различия вызваны тем, что более половины наших больных получали не тоцилизумаб, а прямой ингибитор растворимого ИЛ-6 — олокизумаб, воздействие которого изучалось впервые.

Метаанализ, проведенный Y. Ho Lee и соавт. [13], продемонстрировал, что тоцилизумаб и олокизумаб имеют сопоставимую эффективность при лечении пациентов с РА с неадекватным ответом на метотрексат. Это согласуется с нашими результатами. В то же время препараты по-разному влияли на состав тела и АЦК: оба вызывали прирост тощей массы и повышение уровня адипонектина, однако жировая масса и концентрация лептина статистически значимо увеличивались только на фоне применения олокизумаба.

Известно, что при РА часто встречается патологический состав тела, включая ожирение, саркопению и их сочетание [14–16]. Если речь идет о взаимосвязи состава тела и АЦК, то лептин рассматривают в основном как маркер ожирения [17], а адипонектин — как показатель саркопении [18]. J.F. Baker и соавт. [19] сообщали о повышенном уровне лептина и сниженном уровне адипонектина у больных РА с большой жировой массой, а также о более высокой концентрации обоих АЦК у больных с низкой мышечной массой. Однако обследованная ими когорта имела существенные половые и этнические различия с нашей. Так, доля мужчин в ней достигала 42%; кроме того, 14% составляли представители негроидной расы. В российском исследовании у женщин с РА уровень лептина, но не адипонектина, оказался меньше при наличии саркопенического фенотипа (при аппендикулярной мышечной массе <15 кг и/или при аппендикулярном мышечном индексе <5,5 кг/м²) [20]. Мы не обнаружили статистически значимых различий содержания в сыворотке крови АЦК у пациентов с РА до терапии ингибиторами ИЛ-6 и здоровых доноров, сходных по полу, возрасту и ИМТ. При этом чем выше был уровень лептина у больного, тем больше масса жировой ткани. Концентрация адипонектина, наоборот, негативно коррелировала с жировой и с тощей массой.

Значение лептина и адипонектина при РА, их взаимоотношения с активностью и рентгенологическим прогрессированием заболевания продолжают обсуждаться [21–23]. Гиперпродукцию обоих АЦК связывают с неблагоприятными исходами, в том числе с сердечно-сосудистыми катастрофами [24, 25]. Однако в общей популяции адипонектин считают антиатерогенным АЦК, который помогает улучшить чувствительность периферических тканей к инсулину [26]. С другой стороны, гиперлептинемия служит показателем «метаболического нездоровья», прежде всего инсулинорезистентности, и ассоциируется с сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [17].

Сведения о динамике АЦК на фоне лечения тоцилизумабом в литературе достаточно противоречивы. В ряде ра-

бот, как и в нашей, продемонстрировано увеличение уровня адипонектина к 6-му месяцу терапии [27–29], в других его концентрация в этот период оказалась практически такой же, как до назначения препарата [6, 7, 30]. Изменений уровня лептина в большинстве исследований не выявлено [7, 27, 28, 30], но в некоторых продемонстрировано его увеличение [29] или уменьшение [6]. Влияние олокизумаба на АЦК ранее не было описано.

ИФР-1 является ключевым фактором роста, который синтезируется преимущественно в скелетных мышцах, где регулирует как анаболические, так и катаболические процессы [31]. При РА низкий уровень ИФР-1 может ассоциироваться с высокой активностью и маленькой мышечной массой [32]. Но по данным О.В. Добровольской и соавт. [20], у женщин с РА обнаружена негативная взаимосвязь между содержанием этого биомаркера в сыворотке крови и аппендикулярным мышечным индексом. В нашей работе исходная концентрация ИФР-1 при РА оказалась чуть меньше, чем в контроле (на границе статистической значимости), и повышалась при нарастании тощей массы. Эти изменения не зависели напрямую от снижения активности заболевания и были сопоставимы при использовании тоцилизумаба и олокизумаба. По данным A. Tournaud и соавт. [6], эффективность терапии тоцилизумабом тоже не была предиктором динамики тощей массы. Не исключено, что большее значение имеют дополнительные факторы, например расширение функциональных возможностей, так как уровень ИФР-1 может увеличиваться после физической нагрузки [33].

Таким образом, оба ингибитора ИЛ-6 оказывают дополнительное позитивное воздействие у больных РА с саркопенией и, возможно, могут быть полезны при других причинах снижения мышечной массы, не связанных с выраженным системным воспалением. Тоцилизумаб обладает более благоприятным влиянием на состав тела и профиль АЦК, так как не провоцирует набор жировой массы и увеличение уровня лептина. Однако при определенных обстоятельствах при наличии классической кахексии или липодистрофии предпочтительным становится выбор олокизумаба. Выявленные различия эффектов двух препаратов необходимо подтвердить в широкомасштабных исследованиях, в том числе с оценкой динамики профиля противовоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6. В представленной работе число пациентов и срок наблюдения были небольшими, некоторые важные моменты, такие как физическая активность и диета, не учитывались, что требует проведения дальнейших изысканий и в этой области.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР 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, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5238. doi: 10.3390/ijms21155238
- Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev*. 2008;9(1):20-9. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x
- 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
- 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
- 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
- Насонов ЕЛ, Фейст 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
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What have we learned? *BioDrugs*. 2024;38(1):61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
- Клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2024. [Clinical recommendations. Rheumatology. Moscow:GEOTAR-Media;2024 (In Russ.)].
- Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Кириллова ИГ, Герасимова ДА, Насонов ЕЛ. Динамика модифицированных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом на фоне 5-летней терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):81-89. [Gerasimova EV, Popkova TV, Kirillova IG, Gerasimova DA, Nasonov EL. Dynamics of modified cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis on the background of 5-year therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):81-89 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-81-89
- Ho Lee Y, Gyu Song G. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and olokizumab in patients with active rheumatoid arthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2024;83(Suppl 1):97-106. doi: 10.1007/s00393-022-01315-0
- 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;13:1759720X211015006. doi: 10.1177/1759720X211015006
- Мясоедова СЕ, Полтырева ЕС. Фенотипы ожирения, кардио-метаболический риск и композиционный состав тела у женщин с ревматоидным артритом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024;12(43):27-34. [Myasoedova SE, Poltyreva ES. Obesity phenotypes, cardiometabolic risk, and body composition in women with rheumatoid arthritis. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2024;12(43):27-34 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2311-1623-2024-43-27-34
- Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-494. [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-494 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-487-494
- Vilarinho-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2338. doi: 10.3390/ijms25042338
- Komici K, Dello Iacono A, De Luca A, Perrotta F, Bencivenga L, Rengo G, et al. Adiponectin and sarcopenia: A systematic review with meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:576619. doi: 10.3389/fendo.2021.576619
- Baker JF, Katz P, Weber DR, Gould P, George MD, Long J, et al. Adipocytokines and associations with abnormal body composition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):616-624. doi: 10.1002/acr.24790
- Добровольская ОВ, Демин НВ, Феклистов АЮ, Диатроптов МЕ, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Состояние аппендикулярной мышечной массы у женщин с ревматоидным артритом: фокус на иммунологические маркеры. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):529-534. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Feklistov AYU, Diatroptov ME, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Appendicular lean mass in women with rheumatoid arthritis: Focus on immunological markers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):529-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-529-534
- Toussiot E. The influence of adipokines on radiographic damage in inflammatory rheumatic diseases. *Biomedicines*. 2023;11(2):536. doi: 10.3390/biomedicines11020536
- 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
- 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
- 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
- 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
- Gianopoulos I, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Adiponectin and adiponectin receptors in atherosclerosis. *Endocr Rev*. 2025;46(1):1-25. doi: 10.1210/endrev/bnae021
- 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.

28. 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
29. 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
30. Novella-Navarro M, Genre F, Martínez-Feito A, Pulito-Cue-to 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
31. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells*. 2020;9(9):1970. doi: 10.3390/cells9091970
32. Baker JF, Von Feldt JM, Mostoufi-Moab S, Kim W, Taratuta E, Leonard MB. Insulin-like growth factor 1 and adiponectin and associations with muscle deficits, disease characteristics, and treatments in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2038-2045. doi: 10.3899/jrheum.150280
33. Zouhal H, Jayavel A, Parasuraman K, Hayes LD, Tourny C, Rhibi F, et al. Effects of exercise training on anabolic and catabolic hormones with advanced age: A systematic review. *Sports Med*. 2022;52(6):1353-1368. doi: 10.1007/s40279-021-01612-9

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>

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

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

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

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

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