

Влияние генно-инженерных биологических препаратов на углеводный обмен и риск развития сахарного диабета

Кондратьева Л.В.¹, Попкова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ⁴8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты: Любовь Валерьевна Кондратьева;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Contacts:
Lyubov Kondratieva;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 20.12.18

В статье проведен анализ литературы, посвященной влиянию генно-инженерных биологических препаратов разных групп (ингибиторов фактора некроза опухоли α , тоцилизумаба, абатацепта, ритуксимаба и ингибиторов интерлейкина 1) на продукцию инсулина поджелудочной железой, инсулинорезистентность и риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; псориазический артрит; анкилозирующий спондилоартрит; инсулинорезистентность; сахарный диабет; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на углеводный обмен и риск развития сахарного диабета. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):222-228.

INFLUENCE OF BIOLOGICS ON CARBOHYDRATE METABOLISM AND RISK OF DIABETES

Kondratieva L.V.¹, Popkova T.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

In the article the analysis of the literature on the impact of biologics of different groups (inhibitors of tumor necrosis factor α , tocilizumab, abatacept, rituximab and interleukin 1 inhibitors) on the production of insulin by the pancreas, insulin resistance and the risk of development of the 2nd type diabetes in patients with rheumatic diseases.

Keywords: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; insulin resistance; diabetes mellitus; genetically engineered biological preparations.

For reference: Kondratieva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Influence of biologics on carbohydrate metabolism and risk of diabetes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):222-228 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-222-228

Принцип «Лечение до достижения цели» у ряда больных с воспалительными заболеваниями суставов предполагает эскалацию терапии за счет подключения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. Эти препараты, доказавшие свою эффективность в лечении ревматоидного артрита (РА), серонегативных спондилоартритов и псориазического артрита (ПсА), имеют различные механизмы действия, что ставит перед врачами нелегкую задачу выбора конкретного ГИБП в каждой клинической ситуации. Наряду с особенностями течения ревматического заболевания (РЗ), «иммунологическим статусом», доступностью лекарственных препаратов при назначении ГИБП приходится учитывать также наличие или риск возникновения сопутствующей патологии, например инфекций, злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых катастроф. С ростом распространенности в мире сахарного диабета (СД) все большее значение приобретает изучение влияния ГИБП на углеводный обмен.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), по-видимому, снижает риск развития СД. Впервые это было показано в работе D.H. Solomon и соавт. [2],

включавшей 13 905 больных РА, псориазом и ПсА из двух больших когорт США и Канады. Частота новых случаев СД на иФНО α : инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА) — была ниже, чем при использовании различных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП): 19,7 против 50,2 случая на 1000 пациенто-лет, отношение шансов (ОШ) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,91, даже с учетом пола, возраста, индекса коморбидности, предшествующей и сопутствующей терапии.

В исследовании J. Antohe и соавт. [3] новые случаи СД зафиксированы у 91 из 1587 больных РА. Медиана периода наблюдения составила 44,9 мес для получавших когда-либо иФНО α (ИНФ, АДА, ЭТЦ, голимумаб — ГЛМ) пациентов и 37,1 мес — для не получавших, заболеваемость СД — 8,6 и 17,2 случая на 1000 пациенто-лет соответственно. Использование иФНО α ассоциировалось с уменьшением риска СД на 51% (ОШ 0,49; 95%ДИ 0,24–0,99).

Однако G. Ozen и соавт. [4] при сравнении иФНО α , а также тоцилизумаба (ТЦЗ) и ритуксимаба (РТМ) с монотерапией метотрексатом (МТ) подобного эффекта не обнаружили. Отсутствие снижения заболеваемости СД на фоне иФНО α , продемонстрированное ранее, можно объяснить несколькими возможными причинами: другой выбран-

ной для сопоставления схемой лечения, большим возрастом пациентов, более длительным периодом наблюдения, учетом как активности РА, так и индекса массы тела (ИМТ).

По данным М. Gupta-Ganguli и соавт. [5], у 8 больных СД 2-го типа в сочетании с РА или болезнью Крона (БК) под действием ИНФ и ЭТЦ снижалась концентрация глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), т. е. иФНО α способствовали улучшению контроля гликемии. К сожалению, авторы не приводят сведений о сопутствующей терапии, в том числе о сахароснижающих препаратах, что вызывает сомнения в правомочности подобного вывода. В других исследованиях иФНО α [ИНФ, ЭТЦ, АДА, цертолизумаба пэгол (ЦЗП), ГЛМ] при РА, анкилозирующем спондилите (АС), ПсА и ювенильном идиопатическом артрите не оказывали подобного гипогликемического эффекта, уровень HbA1c оставался стабильным [6, 7].

У пациентов с ожирением и СД 2-го типа краткосрочное (до 4 нед) применение иФНО α не влияло на инсулинорезистентность (ИР) [8–10]. У больных АС и РА без СД продемонстрировано снижение ИР (индекса НОМА-IR) и увеличение чувствительности к инсулину (индекса QUICKI) через 120 мин после инфузии ИНФ в дозе 3–5 мг/кг [11, 12]. Подобные результаты получены также при длительном наблюдении на фоне терапии ИНФ [13–16], АДА [17] и ЭТЦ [15, 17] (табл. 1).

В небольших работах L.S. Tam и соавт. [13] и F.M. Oguz и соавт. [14], включавших достаточно молодых (средний возраст – до 50 лет) больных РА, отмечено уменьшение уровня инсулина и НОМА-IR через 3–15 мес лечения ИНФ.

По данным В. Seriola и соавт. [15], у женщин с РА добавление ЭТЦ или ИНФ к МТ и низким дозам преднизолона (<7,5 мг/сут) способствовало уменьшению НОМА-IR и повышению QUICKI в промежутке между 3-м и 6-м месяцами лечения, в то время как без ГИБП изменения отсутствовали даже через полгода. Обнаружена корреляция динамики индексов ИР со снижением активности РА. Различий между эффектами двух иФНО α не выявлено.

D.Y. Chen и соавт. [17] сравнили три схемы терапии у больных РА: БПВП (n=20), комбинацию МТ 7,5–15 мг/нед с иФНО α : АДА (n=32), ЭТЦ (n=16) – и с ЦЗП (n=24). Исходно индекс НОМА-IR коррелировал с уровнем интерлейкина 6 (ИЛ6), ФНО α , индексом DAS28 и был выше у пациентов, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Через 6 мес наблюдения индекс ИР достоверно снижался при использовании всех ГИБП, но не БПВП.

В субанализе многоцентрового двойного слепого контролируемого клинического исследования IDEA (Infliximab as Induction therapy for Early rheumatoid Arthritis) динамику НОМА-IR оценили у 79 больных с длительностью РА до 1 года без сердечно-сосудистых заболеваний [16, 18]. Все пациенты получали МТ и были рандомизированы на две группы: в 1-й (n=38) проводилась терапия ИНФ (0, 2, 6-я недели, далее каждые 8 нед), во 2-й (n=41) – однократное внутривенное введение метилпреднизолона 250 мг. В обеих группах допускались дополнительные внутримышечные инъекции метилпреднизолона. Восемь пациентов в 1-й группе и шесть – во 2-й не закончили исследование. К 26-й неделе наблюдения

Таблица 1 Влияние иФНО α на индексы НОМА-IR (НОМА2-IR) и QUICKI у больных РА и АС

Авторы, год, источник	Препарат	Число пациентов	Длительность наблюдения	Динамика НОМА-IR (НОМА2-IR)	Динамика QUICKI
Kiortsis D.N. и соавт., 2005 [21]	ИНФ	28 РА, 17 АС	6 мес	Не изменялся (снижался при исходно высокой ИР)	Не изменялся (повышался при исходной ИР)
Gonzalez-Gay M.A. и соавт., 2006 [12]	ИНФ	27 РА	120 мин	Снижался	Повышался
Rosenvinge A. и соавт., 2007 [19]	АДА	9 РА	8 нед	Не изменялся	Нет данных
Tam L.S. и соавт., 2007 [13]	ИНФ	19 РА	14 нед	Снижался	« «
Oguz F.M. и соавт., 2007 [14]	ИНФ	7 РА	9,6 мес (от 5 до 15)	«	« «
Seriolo B. и соавт., 2008 [15]	ИНФ ЭТЦ	18 РА 20	3 мес 6 мес	Не изменялся Снижался	Не изменялся Повышался
Ferraz-Amaro I. и соавт., 2011 [23]	АДА ИНФ ЭТЦ	8 РА 6 2	12 мес	Не изменялся	Нет данных
Miranda-Filloy J.A. и соавт., 2012 [11]	ИНФ	30 АС	120 мин	Снижался	Повышался
Stagakis I. и соавт., 2012 [22]	ИНФ АДА ЭТЦ	49 РА 11 1	12 нед	Снижался при исходной ИР, не изменялся при нормальном исходном НОМА-IR	Повышался при исходной ИР, не изменялся при нормальном исходном НОМА-IR
Stavropoulos-Kalinoglou A. и соавт., 2012 [20]	ИНФ ЭТЦ АДА	20 РА 11 1	6 мес	Не изменялся (снижался у больных без ожирения, но с ИР)	Не изменялся (повышался у больных без ожирения, но с ИР)
Chen D.Y. и соавт., 2015 [17]	АДА ЭТЦ	32 РА 16	6 мес	Снижался	Нет данных
Bissell L.-A. и соавт., 2016 [16]	ИНФ	30 РА	26 нед 78 нед	«	« «

Примечание. НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности, НОМА2-IR – индекс НОМА-IR, рассчитанный с помощью специальной компьютерной программы, QUICKI (QUantitative Insulin-sensitivity Cheek Index) – индекс чувствительности к инсулину.

НОМА-IR уменьшился на 28–29% без существенных различий между группами. В открытой фазе (с 26-й по 78-ю неделю) индекс в 1-й группе продолжал снижаться, во 2-й – несколько вырос. Авторы сделали вывод о более выраженном и продолжительном улучшении ИР на фоне комбинации МТ с ИНФ. Однако различия, появившиеся в открытой фазе, могли быть обусловлены не исходной схемой, а разрешенной сменой терапии при недостаточной ее эффективности в обеих группах. Возможно, большее значение имело купирование активности РА, поскольку у больных, достигших 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ответа ACR70), конечный НОМА-IR оказался на 31% ниже, чем у остальных пациентов.

В нескольких исследованиях при применении тех же иФНО (ИНФ, АДА, ЭТЦ) ИР значимо не изменялась [19–23]. В одном из них 9 больным с высокой активностью РА вводили АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед. Для оценки ИР наряду с индексом НОМА2-IR использовали самый точный метод – гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест. Через 8 нед терапии иФНОα чувствительность к инсулину оставалась прежней и по результатам клэмп-теста, и по индексу НОМА2-IR, в то время как уровни С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ6 в крови снижались. Эти результаты свидетельствуют, что ИР при РА может быть обусловлена не только воспалением, но и другими причинами, например уменьшением физических нагрузок и гипотрофией мышц [19].

То, что влияние лекарственных препаратов на ИР напрямую зависит от количественного состава тела, в первую очередь от массы мышечной и жировой ткани, подтверждают результаты исследования A. Stavropoulos-Kalinoglou и соавт. [20]. Больных РА разделили на четыре сопоставимые группы по 8 человек каждая: в 1-ю группу включили больных с нормальной массой тела и ИР (НОМА-IR $\geq 2,5$ и/или QUIСКИ $\leq 0,333$), во 2-ю – с ожирением и ИР, в 3-ю – с нормальной массой тела без ИР, в 4-ю – с ожирением без ИР. Большинство (n=20) получали ИНФ, 11 пациентов – ЭТЦ, один – АДА. Через 6 мес терапии иФНОα в 1-й группе отмечалось снижение индекса НОМА-IR и увеличение QUIСКИ, которое коррелировало с изменениями СОЭ и СРБ. В других группах изменения ИР отсутствовали. Таким образом, иФНОα улучшали чувствительность к инсулину только у пациентов без ожирения.

Еще в двух работах влияние иФНОα зависело от первоначальной выраженности ИР [21, 22]. В исследовании D.N. Kiortsis и соавт. [21] 28 больных РА и 17 пациентов с АС получали ИНФ (3 мг/кг для РА, 5 мг/кг для АС) в течение 6 мес. В целом за этот период индексы НОМА-IR и QUIСКИ не изменились, но у 14 больных с наиболее высокой исходной ИР (>75-го перцентиля НОМА-IR) отмечена их позитивная динамика. Различий между пациентами с РА и с АС не выявлено.

В проспективном исследовании I. Stgakis и соавт. [22] больные с высокой активностью РА получали иФНОα (ИНФ, АДА или ЭТЦ) в течение 12 нед. У пациентов с ИР (НОМА-IR $> 2,0$) до начала терапии ГИБП уровень инсулина и НОМА-IR к концу наблюдения уменьшились, а QUIСКИ – увеличился. Достоверных различий этих показателей до и после лечения иФНОα в группе без ИР не было.

По данным I. Ferraz-Amaro и соавт. [23], использование иФНОα при РА не привело к значимому изменению ИР (индекса НОМА2-IR) через 12 мес, хотя к 3-му месяцу наблюдали умеренное транзиторное повышение чувствительности к инсулину. Особенности работы были запрет на назначение глюкокортикоидов и исключение пациентов с ожирением, СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. табл. 1).

Столь же противоречивые данные были получены при неревматических заболеваниях. Так, 6-месячная терапия ЭТЦ и АДА приводила к увеличению индекса QUIСКИ у больных псориазом [24, 25], но только в одном из двух исследований это сопровождалось снижением НОМА-IR [25]. Кроме того, в работе E. Martinez-Abundis и соавт. [26] применение ЭТЦ в течение 2 нед при псориазе не влияло на результаты эугликемического клэмп-теста, хотя сопровождалось уменьшением уровня инсулина натощак. У больных язвенным колитом и БК 3,5-месячная динамика индекса НОМА-IR на фоне лечения ИНФ отсутствовала [27].

Абатацепт

По данным регистра National Bank for Rheumatic Diseases, включавшего сведения о 13 669 пациентах с РА (средний возраст – 58,6 года, длительность заболевания – 14,4 года), частота новых случаев СД 2-го типа при РА в США оказалась в 1,37 (1,29–1,45) раза выше, чем в общей популяции. Использование абатацепта (АБЦ) сопровождалось снижением риска развития СД почти в 2 раза по сравнению с монотерапией МТ (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,31–0,89) [4].

Существуют доказательства воздействия блокады стимуляции Т-лимфоцитов как на синтез инсулина, так и на чувствительность к нему периферических тканей. Предполагают, что при СД 1-го типа имеет место активация Т-лимфоцитов. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование больных с ранним СД 1-го типа (длительность заболевания до 100 дней) с относительно сохранной выработкой инсулина продемонстрировало замедление угасания функции β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы при использовании АБЦ. В течение 2 лет наблюдения 77 пациентов получали внутривенно АБЦ 10 мг/кг (максимум 1000 мг на инфузию), 35 больных – плацебо (ПЛ; 1, 14, 28-й дни, затем 1 раз в месяц, всего 27 инфузий за 2 года). После нагрузочного теста с едой оценивали концентрацию С-пептида в крови. В группе АБЦ площадь под кривой уровня С-пептида была на 59% выше, а ее снижение запаздывало на 9,6 мес по сравнению с группой ПЛ. Концентрация HbA1c оказалась ниже при применении ГИБП [28].

Те же пациенты были прослежены в течение 1 года после отмены препарата. В конце исследования уровень С-пептида оставался выше, а HbA1c – ниже у больных, ранее получавших АБЦ, что позволило сделать вывод о том, что положительный эффект АБЦ сохраняется по крайней мере в течение 12 мес после прекращения терапии [29].

С помощью цитофлуориметрии у части больных оценивали подтипы иммунных клеток. В группе ПЛ увеличение CD4+CD45R0+CD62L+ Т-клеток памяти ассоциировалось с уменьшением концентрации С-пептида во время последующего визита. При лечении АБЦ происходило зна-

чительное сокращение количества CD4+CD45R0+CD62L+ Т-клеток в крови и увеличение экспансии наивных CD4+CD45R0-CD62L+ Т-клеток, что сопровождалось замедлением снижения уровня С-пептида [30].

С другой стороны, у мышей с диет-индуцированным ожирением терапия АБЦ приводит к потере массы тела, уменьшению размеров адипоцитов и ИР (индекса НОМА-IR). Макрофаги жировой ткани переключаются с М1- на М2-путь активации. Параллельно в подкожной жировой клетчатке увеличивается экспрессия мРНК адипонектина, обладающего антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [31].

В пилотной работе F. Ursini и соавт. [32] АБЦ способствовал улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину у больных РА. В исследование было включено 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст – 52,7 года) с умеренной и высокой активностью РА, несмотря на терапию МТ. Исходно и через 6 мес внутривенного применения АБЦ проводили пероральный глюкозотолерантный тест и рассчитывали индекс чувствительности к инсулину по методу Матсуда (ИЧИ). Уровни глюкозы и инсулина уменьшались, а ИЧИ значительно увеличивался после лечения АБЦ (с $3,7 \pm 2,6$ до $5,0 \pm 3,2$; $p=0,003$). Кроме того, снижался уровень HbA1c (с $5,5 \pm 0,4$ до $5,3 \pm 0,3\%$; $p=0,04$). Изменений функции β -клеток поджелудочной железы у больных РА, получавших АБЦ, выявлено не было, что можно объяснить исходным отсутствием выраженного снижения синтеза инсулина у пациентов без СД.

Тоцилизумаб

Как уже было сказано выше, частота новых случаев СД у пациентов с РА при использовании ТЦЗ оказалась сопоставима с таковой при применении МТ [4].

В то же время две работы продемонстрировали улучшение контроля гликемии под действием ТЦЗ [33, 34]. В одной из них ТЦЗ в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед получали 39 больных РА (10 – с сопутствующим СД, 29 – без СД). Через 6 мес уровень HbA1c снижался у всех пациентов: при СД – с $7,17 \pm 0,72$ до $6,00 \pm 0,39\%$ ($p<0,001$), у больных без СД – с $5,59 \pm 0,32$ до $5,42 \pm 0,36\%$ ($p<0,05$). Важно отметить, что при СД уменьшение концентрации HbA1c происходило уже в течение первого месяца применения ТЦЗ, до изменения дозы глюкокортикоидов, и сохранялось в дальнейшем, что позволило снизить дозу сахароснижающих препаратов к концу исследования [33].

Во второй работе в медицинских документах больных РА собрали сведения об уровне HbA1c до и через 3 мес

после начала терапии ТЦЗ ($n=67$), ИНФ ($n=25$), ЭТЦ ($n=41$), АДА ($n=33$), ГЛМ ($n=44$), ЦЗП ($n=11$). Встречаемость сопутствующего СД (49,8 и 50,8% соответственно) и частота применения сахароснижающих препаратов, та- кролимуса, глюкокортикоидов и их дозы в группах ТЦЗ и иФНО α не различались. Пациенты, леченные иФНО α , были старше (67,8 года против 54,2 года; $p=0,036$), чаще получали МТ (68,8% против 40,3%; $p<0,001$) и реже – другие ГИБП до включения в исследование (27,9% против 49,3%; $p=0,002$), также среди них было больше серо- негативных по РФ (32,2% против 17,9%; $p=0,022$), чем среди больных, леченных ТЦЗ. Оба класса препаратов снижали концентрацию HbA1c к 3-му месяцу терапии, но динамика оказалась более выраженной в группе ТЦЗ (среднее Δ HbA1c для иФНО α составило 0,1%, для ТЦЗ – 0,4%; $p<0,001$). Клинически значимое улучшение (Δ HbA1c $\geq 0,5\%$) выявлено в 27,3% случаев на фоне приема ТЦЗ и только в 5,1% – иФНО α (ОШ 5,59; 95% ДИ 2,56–12,2; $p<0,001$). Наряду с применением ГИБП с Δ HbA1c $\geq 0,5\%$ ассоциировались только наличие СД (ОШ 3,13; 95% ДИ 0,99–9,88; $p=0,051$) и усиление сахароснижающей терапии (ОШ 6,77; 95% ДИ 2,35–19,5; $p<0,001$) [34].

Данные о влиянии ГИБП на динамику HbA1c у больных РЗ представлены в табл. 2.

Отсутствием сопутствующего СД можно объяснить тот факт, что в пилотном исследовании O Schultz и соавт. [35] у 11 больных РЗ (7 женщин, 4 мужчины, средний возраст – $50,7 \pm 4,4$ года) на фоне 3-месячной терапии ТЦЗ изменений уровня HbA1c не выявлено. Однако индекс НОМА-IR снижался преимущественно за счет уменьшения концентрации инсулина.

Улучшение чувствительности к инсулину через 6 мес применения ТЦЗ при РА подтверждено в упомянутой ранее работе D.-Y. Chen и соавт. [17]. Кроме того, подобные результаты получены при проведении субанализа III фазы исследования TOWARD [36]. ИР (НОМА-IR $\geq 2,2$) была исходно диагностирована у 328 (37%) из 893 пациентов с умеренной и высокой активностью РА, несмотря на применение БПВП. Индекс НОМА-IR коррелировал с возрастом, высоким ИМТ, систолическим и диастолическим артериальным давлением, РФ-позитивностью и уровнем ИЛ6, а также низкой концентрацией рецепторов к ИЛ6. После рандомизации 221 больного с ИР в дополнение к стабильной терапии БПВП начали получать ТЦЗ, 107 – ПЛ. Через 24 нед НОМА-IR снизился в группе ТЦЗ (Δ НОМА-IR = -1,97; $p<0,01$), но не ПЛ (Δ НОМА-IR = -0,77; $p=0,33$) [36].

Таблица 2 Влияние ГИБП на уровень HbA1c у больных РЗ

Автор, год, источник	Диагноз	Число пациентов, препарат	Длительность наблюдения	Наличие СД, %	Динамика HbA1c
Schultz O. и соавт., 2010 [35]	РЗ	11 ТЦЗ	3 мес	0	Не изменялся
Ogata A. и соавт., 2010 [33]	РА	39 ТЦЗ	6 мес	25,6	Снижался
Gupta-Ganguli M. и соавт., 2011 [5]	РА, БК	8 иФНО α	Нет данных (до 10 лет)	100	«
Ursini F. и соавт., 2015 [32]	РА	15 АБА	6 мес	0	«
Wood R.R. и соавт., 2018 [7]	РА	102 иФНО α	Нет данных	Нет данных	Не изменялся
Otsuka Y. и соавт., 2018 [34]	РА	154 иФНО α 67 ТЦЗ	3 мес	49 50,8	Снижался «

В двух проспективных исследованиях достоверных изменений ИР и концентрации С-пептида на фоне 6-месячной терапии ТЦЗ выявлено не было, но небольшой размер выборок (14 и 19 больных РА) без групп сравнения ограничивает ценность полученных данных [37, 38].

Данные о влиянии ТЦЗ и АБЦ на индексы НОМА-IR и QUICKI у больных РА представлены в табл. 3.

Ритуксимаб

РТМ не оказывает значимого влияния на риск развития СД при РА [4]. Более того, его применение у 81 пациента с ранним СД 1-го типа не имело преимуществ по сравнению с ПЛ в отношении редукции доз инсулина или снижения уровня HbA1c, хотя и сопровождалось замедлением потери секреторной функции β -клеток поджелудочной железы (по концентрации С-пептида) [39]. Существуют доказательства быстрого купирования ИР так называемого В-типа при использовании РТМ, в том числе в составе комбинированной иммуносупрессивной терапии [40, 41]. В-тип ИР – редкий синдром, характеризующийся тяжелой гипергликемией, рефрактерной к большим дозам инсулина. Он связан с наличием антител к рецепторам гормона и может встречаться у больных с аутоиммунными РЗ. При «классическом» варианте ИР РТМ, по-видимому, не эффективен.

Анакинра и канакинумаб

Работ, посвященных изучению влияния ингибиторов ИЛ1 на углеводный обмен, достаточно много. Однако ни в одном из них не участвовали пациенты с РЗ. В двойном слепом плацебоконтролируемом 5-летнем исследовании CANTOS [42] оценили способность различных доз канакинумаба влиять на риск СД 2-го типа, а также контроль гликемии у 10 061 больного с перенесенным инфарктом миокарда и концентрацией СРБ ≥ 2 мг/л. Только 10,4% пациентов исходно не имели нарушений углеводного обмена, 40,3% больных страдали СД, у 49,3% диагностирован предиабет. Предикторами новых случаев СД 2-го типа являлись высокие уровни СРБ и ИЛ6. Несмотря на то что канакинумаб снижал их, препарат не предотвращал развитие самого эндокринного заболевания. У больных СД 2-го типа в первые 6–9 мес лечения канакинумабом, независимо от дозы, наблюдали уменьшение концентрации HbA1c, хотя в дальнейшем этот эффект исчезал. Возможно, динамика была обусловлена «внешними» причинами, например изменениями антидиабетической терапии, сменой стиля жизни, так как в другой работе 4-месячное применение канакинумаба у 556 пациентов с относительно хорошо контролируемым СД 2-го типа не

вызывало изменений уровней HbA1c, инсулина и индекса НОМА-IR [43]. В то же время рандомизированное исследование анакинры, антагониста рецепторов ИЛ1, продемонстрировало уменьшение концентрации HbA1c, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и функции β -клеток островков Лангерганса через 13 нед у 70 больных СД 2-го типа [44]. Последний эффект частично сохраняется даже спустя 39 нед после отмены анакинры: отношение проинсулин/инсулин оставалось ниже, чем в группе ПЛ, что свидетельствует об органосберегающем действии препарата [45]. Хорошие результаты при длительном наблюдении выявлены у тех пациентов, у кого на фоне лечения снизился уровень HbA1c. Усиление начальной фазы секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы уже через 4 нед применения анакинры при СД 2-го типа подтверждено также в работе P.C. van Roppel и соавт. [46]. Несмотря на это, у детей с дебютом СД 1-го типа ни канакинумаб (n=45), ни анакинра (n=25) не влияли на концентрацию С-пептида через 12 и 9 мес терапии соответственно [47]. У больных с нарушением толерантности к глюкозе или СД 2-го типа при использовании канакинумаба скорость секреции инсулина не нарастала [48].

У 14 взрослых пациентов с СД 1-го типа и избыточной массой тела обнаружено улучшение чувствительности к инсулину по результатам эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста и уменьшение уровня HbA1c спустя 1 мес после короткого курса (1 нед) терапии анакинрой [49].

Заключение

Приведенные в обзоре литературы данные свидетельствуют о благоприятном влиянии различных ГИБП на углеводный обмен в целом, однако выбор определенного класса препаратов должен быть обусловлен, прежде всего, конкретной клинической ситуацией. Так, для профилактики развития СД 2-го типа при РЗ, по-видимому, целесообразно использовать иФНО α и АБЦ. Более того, иФНО α в первую очередь следует назначать пациентам с высокой ИР, вызванной воспалением, а не ожирением. В то же время РТМ стоит рассматривать как препарат выбора при аутоиммунном генезе ИР. Улучшить контроль гликемии у больных с ИР в рамках сопутствующего СД 2-го типа могут иФНО α и ТЦЗ. АБЦ и ингибиторы ИЛ1 обладают органосберегающим действием в отношении β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, показаниями к их назначению следует считать дебют СД 1-го типа или начало снижения секреции инсулина при СД 2-го типа.

Таблица 3 Влияние ТЦЗ и АБЦ на индексы НОМА-IR и QUICKI у больных РА

Автор, год, источник	Препарат	Число пациентов	Длительность наблюдения	Динамика НОМА-IR	Динамика QUICKI
Stagakis I. и соавт., 2012 [22]	АБЦ	7	12 нед	Не изменялся	Нет данных
Schultz O. и соавт., 2010 [35]	ТЦЗ	11*	3 мес	Снижался	« «
Mirjafari H. и соавт., 2013 [36]	ТЦЗ	221	24 нед	«	« «
Chen D.-Y. и соавт., 2015 [17]	ТЦЗ	24	6 мес	«	« «
Makrilakis K. и соавт., 2015 [37]	ТЦЗ	19	6 мес	Не изменялся	Не изменялся
Tournadre A. и соавт., 2017 [38]	ТЦЗ	14	6 мес	« «	Нет данных

Примечание. * – включены пациенты с различными РЗ.

Необходимо учитывать, что большинство исследований, включенных в данный обзор, проводились ретроспективно на небольших разнородных группах пациентов с выбором в качестве конечных точек суррогатных маркеров (например, индекса НОМА-IR). В ряде случаев полученные результаты достаточно противоречивы, поэтому для более обоснованных суждений о месте того или иного препарата в профилактике и лечении СД при РЗ нужны дальнейшие масштабные длительные тщательно спланированные исследования.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии 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

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
- Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305:2525-31. doi: 10.1001/jama.2011.878
- Antohe J, Bili A, Sartorius JA, et al. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Care Res*. 2012;64(2):215-21. doi: 10.1002/acr.20657
- Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, et al. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:848-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209954
- Gupta-Ganguli M, Cox K, Means B, et al. Does therapy with anti-TNF- γ improve glucose tolerance and control in patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2011;34:e121. doi: 10.2337/dc10-1334
- Da Silva BS, Bonfa E, de Moraes JC, et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals*. 2010;38(5):567-9. doi: 10.1016/j.biologicals.2010.05.003
- Wood PR, Manning E, Baker JF, et al. Blood glucose changes surrounding initiation of tumor-necrosis factor inhibitors and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in veterans with rheumatoid arthritis. *World J Diabetes*. 2018;9(2):53-8. doi: 10.4239/wjcd.v9.i2.53
- Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, et al. Metabolic and Vascular Effects of Tumor Necrosis Factor- α Blockade with Etanercept in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *J Vasc Res*. 2005;42:517-25. doi: 10.1159/000088261
- Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ, Scheen AJ. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1316-9. doi: 10.1210/jcem.85.3.6417
- Di Rocco P, Manco M, Rosa G, et al. Lowered tumor necrosis factor receptors, but not increased insulin sensitivity, with infliximab. *Obes Res*. 2004;12:734-9. doi: 10.1038/oby.2004.86
- Miranda-Fillooy JA, Llorca J, Camero-Lopez B, et al. TNF- α antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Clin Exper Rheumatol*. 2012;30:850-5.
- Gonzalez-Gay MA, De Matias J M, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:83-6.
- Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1495-8. doi: 10.1007/s10067-007-0539-8
- Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg*. 2007;62(4):218-22. doi: 10.1179/acb.2007.035
- Seriolo B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor- α treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol*. 2008;35(2):355-7.
- Bissell LA, Hensor EM, Kozera L, et al. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis – results from the IDEA study. *Rheumatology*. 2016;55(12):2181-90. doi: 10.1093/rheumatology/kew306
- Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, et al. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:52. doi: 10.1186/s13075-015-0559-8
- Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
- Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B, Pedersen BK. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF α therapy. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(2):91-6. doi: 10.1080/03009740601179605
- Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R160. doi: 10.1186/ar3900
- Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):765-6. doi: 10.1136/ard.2004.026534
- Stagakis I, Bertias G, Karvounaris S, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R141. doi: 10.1186/ar3874
- Ferraz-Amaro I, Arce-Franco M, Muniz J, et al. Systemic blockade of TNF- α does not improve insulin resistance in humans. *Horm Metab Res*. 2011;43(11):801-8. doi: 10.1055/s-0031-1287783
- Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, et al. Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1325-30. doi: 10.1111/jdv.12814
- Marra M, Campanati A, Testa R, et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(4):731-6. doi: 10.1177/039463200702000408
- Martinez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Arch Dermatol Res*. 2007 Nov;299(9):461-5. doi: 10.1007/s00403-007-0784-3

27. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Malliaraki N, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha inhibition with infliximab on lipid levels and insulin resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(3):283-8. doi: 10.1097/MEG.0b013e328325d42b
28. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):412-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60886-6
29. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1069-75. doi: 10.2337/dc13-0604
30. Orban T, Beam CA, Xu P, et al. Reduction in CD4 central memory T-cell subset in costimulation modulator abatacept-treated patients with recent-onset type 1 diabetes is associated with slower C-peptide decline. *Diabetes*. 2014;63(10):3449-57. doi: 10.2337/db14-0047
31. Fujii M, Inoguchi T, Batchuluun B, et al. CTLA-4Ig immunotherapy of obesity-induced insulin resistance by manipulation of macrophage polarization in adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438(1):103-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.034
32. Ursini F, Russo E, Letizia Hribal M, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(21):e888. doi: 10.1097/MD.0000000000000888
33. Ogata A, Morishima A, Hirano T, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1164-5. doi: 10.1136/ard.2010.132845
34. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado 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
35. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, 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
36. Mirjafari H, Wang J, Kleerman M, et al. Insulin resistance is improved by tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: results from the TOWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):A414-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1259 [Abstracts book].
37. Makrilakis K, Fragiadaki K, Smith J, et al. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):419-27. doi: 10.1007/s10067-014-2704-1
38. Tournadre A, Pereira B, Dutheil, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639-46. doi: 10.1002/jcsm.12189
39. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care*. 2014;37(2):453-9. doi: 10.2337/dc13-0626
40. Iseri K, Iyoda M, Shikida Y, et al. Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature. *Diabet Med*. 2017;34(12):1788-91. doi: 10.1111/dme.13524
41. Klubo-Gwiezdzinska J, Lange M, Cochran E, et al. Combined Immunosuppressive Therapy Induces Remission in Patients With Severe Type B Insulin Resistance: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2353-60. doi: 10.2337/dc18-0884
42. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.002
43. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126(23):2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
44. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356:1517-26. doi: 10.1056/NEJMoa065213
45. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1663-8. doi: 10.2337/dc09-0533
46. Van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-73. doi: 10.1111/dom.12357
47. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381(9881):1905-15. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60023-9
48. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T; Global Investigators. Effect of anti-IL-1 β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(12):1088-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01637.x
49. Van Asseldonk EJ, van Poppel PC, Ballak DB, et al. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol*. 2015;160(2):155-62. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.003