

Иммунологические маркеры и состояние костной и мышечной ткани у пациентов с ревматоидным артритом

О.В. Добровольская, Е.Ю. Самаркина, М.А. Диатроптова, М.В. Козырева,
А.О. Сорокина, Н.В. Торопцова

НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
115522, г. Москва, Каширское ш., 34А

Резюме

Остеопороз (ОП) и саркопения являются частыми осложнениями при ревматоидном артрите (РА). Состояние костной и мышечной ткани может быть связано с активностью различных иммунологических маркеров. Цель исследования – изучить взаимосвязь между иммунологическими маркерами и состоянием костной и мышечной ткани у женщин с РА. **Материал и методы.** В исследование включены 163 женщины (возраст 61,0 [52,0; 66,0] года (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]) с подтвержденным РА. С помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии оценивали минеральную плотность кости (МПК) и мышечную массу. Определяли уровень С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, миостатина, фоллистатина, ИЛ-6, рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста-1, адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов-23, фактора некроза опухоли SF12 и склеростина в сыворотке крови. **Результаты.** В зависимости от наличия ОП пациентки различались по содержанию склеростина, который у лиц с ОП был меньше, чем у женщин без ОП ($p < 0,001$). У пациенток с саркопеническим фенотипом концентрация ИЛ-6, рецепторов к ИЛ-6 и склеростина меньше ($p = 0,038$, $p = 0,040$ и $p = 0,003$ соответственно), а уровень инсулиноподобного фактора роста-1 – больше ($p = 0,014$), чем у лиц без саркопенического фенотипа. В многофакторном линейном регрессионном анализе установлена независимая позитивная связь содержания склеростина с МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра ($\beta = 0,28$, $p = 0,017$ и $\beta = 0,25$, $p = 0,028$ соответственно) и отрицательная ассоциация между уровнем адипонектина и общей и аппендикулярной мышечной массой ($\beta = -0,21$, $p = 0,045$ и $\beta = -0,25$, $p = 0,036$ соответственно), аппендикулярным мышечным индексом ($\beta = -0,30$, $p = 0,041$). **Заключение.** У женщин с РА МПК взаимосвязана с уровнем склеростина, а мышечная масса – с содержанием адипонектина. Влияние различных цитокинов на МПК и мышечную массу у пациентов с РА требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, саркопения, цитокины, адипокины, адипонектин, лептин, склеростин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках фундаментальной научной темы ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой РК 125020501433-4.

Автор для переписки. Добровольская О.В., e-mail: olgavdobr@mail.ru

Для цитирования. Добровольская О.В., Самаркина Е.Ю., Диатроптова М.А., Козырева М.В., Сорокина А.О., Торопцова Н.В. Иммунологические маркеры и состояние костной и мышечной ткани у пациентов с ревматоидным артритом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):187–195. doi: 10.18699/SSMJ20250420

Immunological factors, bone and lean tissue status in patients with rheumatoid arthritis

O.V. Dobrovolskaya, E.Yu. Samarkina, M.A. Diatroptova, M.V. Kozyreva, A.O. Sorokina,
N.V. Toroptsova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Moscow, Kashirskoe hwy., 34A

Abstract

Osteoporosis (OP) and sarcopenia are common complications of rheumatoid arthritis (RA). The bone and muscle tissue status may be related to the activity of various immunological factors. Aim of the study was to investigate the association between immunological factors and the bone and lean tissue status in women with RA. **Material and methods.** The study included 163 postmenopausal women with confirmed RA (age 61.0 [52.0; 66.0] years, median [lower quartile; upper quartile]). A clinical and laboratory examination was performed including dual-energy X-ray absorptiometry to assess bone mineral density (BMD) and lean mass. The levels of C-reactive protein, rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide, myostatin, follistatin, IL-6, IL-6 receptors, insulin-like growth factor 1, adiponectin, leptin, fibroblast growth factor 23, tumor necrosis factor SF12 and sclerostin in blood serum were determined. **Results.** Persons with OP had higher level of sclerostin compared to those without it ($p < 0.001$). In sarcopenic patients IL 6, rIL 6, and sclerostin contents were lower ($p = 0.038$, $p = 0.040$, and $p = 0.003$, respectively), and insulin-like growth factor 1 concentration was higher ($p = 0.014$) than in those without sarcopenia. Multivariate linear regression revealed an independent positive association of sclerostin level with lumbar spine and femoral neck BMD ($\beta = 0.28$, $p = 0.017$ and $\beta = 0.25$, $p = 0.028$, respectively) and a negative association of adiponectin level with total and appendicular lean mass ($\beta = -0.21$, $p = 0.045$ and $\beta = -0.25$, $p = 0.036$, respectively) and appendicular lean mass index ($\beta = -0.30$, $p = 0.041$). **Conclusions.** In women with RA, BMD correlates with sclerostin level, and muscle mass – with adiponectin content. The effect of various cytokines on BMD and lean mass in patients with RA requires further study.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, sarcopenia, cytokines, adipokines, adiponectin, leptin, sclerostin.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was conducted as part of the fundamental scientific topic of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology No. 125020501433-4.

Correspondence author. Dobrovolskaya O.V., e-mail: olgavdobr@mail.ru

Citation. Dobrovolskaya O.V., Samarkina E. Yu., Diatroptova M.A., Kozyreva M.V., Sorokina A.O., Toroptsova N.V. Immunological factors, bone and lean tissue status in patients with rheumatoid arthritis. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):187–195. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250420

Введение

Поражение опорно-двигательного аппарата при ревматоидном артрите (РА) характеризуется не только наличием суставного синдрома как основной составляющей данного заболевания, но и возможным развитием остеопороза (ОП) и саркопении (СП), рассматривающихся как осложнение РА на фоне длительно текущего хронического воспаления, ограничения физической активности пациентов и терапии глюкокортикоидами. Как ОП, так и СП определяют повышенный риск возникновения низкоэнергетических переломов, инвалидности и преждевременной смертности [1, 2]. Кости и мышцы не только связаны между собой структурно и функционально, но также взаимодействуют друг с другом за счет аутокринных и паракринных влияний различных цитокинов, продуцируемых жировой, костной, мышечной и хрящевой тканью. Родственное происхождение клеток может быть причиной их перекрестного влияния на различные типы тканей. Например, адипоциты, остеобласты и хондробласты происходят из стволовых клеток-предшественников мезенхимального роста и обладают некоторыми общими регуляторными факторами [3], что может определять их перекрестное воздействие на

костную и мышечную ткань и объяснять потенциальное участие в патогенезе ОП и СП.

«Золотым» стандартом оценки минеральной плотности кости (МПК) и количественного определения мышечной массы является дуоэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual X-ray absorptiometry, DXA). Однако обеспеченность денситометрами в России остается недостаточной даже для диагностики ОП [4], а возможность анализа состава тела и выявления СП минимальна с учетом необходимости дополнительной установки дорогостоящего программного обеспечения. Поэтому проводятся исследования по поиску возможного биохимического метода диагностики ОП, более доступного и экономически эффективного. Так, предпринимались попытки прогнозирования ОП и риска связанных с ней переломов на основании измерения содержания адипокинов в сыворотке крови [5], однако в настоящее время не определены стандартизированные показатели различных цитокинов и не установлены глобальные закономерности ассоциации между их концентрацией и величиной МПК. Например, согласно сводным данным изучения связи между уровнем лептина и МПК у лиц без сопутствующих заболеваний прямая и обратная корреляционная связь установлена со-

ответственно в 6 и 2 исследованиях, а еще в 10 значимой ассоциации не выявлено. Также достаточно противоречивые данные получены у лиц с коморбидной патологией, в основном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или с хронической болезнью почек, а упоминание об исследовании таких закономерностей при ревматических заболеваниях в цитируемом обзоре отсутствует [6]. А. Ngeuleu et al. показали значимую связь содержания некоторых цитокинов не только с хроническим воспалением, но и с повышенным уровнем общей смертности, что указывает на необходимость более глубокого понимания ассоциаций между цитокинами и другими биологическими маркерами с МПК и мышечной массой [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между иммунологическими маркерами и состоянием костной и мышечной ткани у женщин с РА.

Материал и методы

Обследованы 163 женщины 40–75 лет, подписавшие информированное согласие; исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. РА подтвержден в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010) (табл. 1). В исследование не включали пациенток, у которых не мог быть проведен анализ состава тела вследствие установленных суставных эндопротезов и других металлоконструкций. Также критериями невключения являлись РА с 3–4 классом функциональной недостаточности, ревматические заболевания, кроме РА, сопутствующие эндокринопатии, миопатии любого генеза, заболевания, сопровождающиеся тяжелой органной недостаточностью, онкологические заболевания.

Обследование включало опрос пациентов по специально разработанной анкете, осмотр с оценкой активности заболевания по индексу DAS 28 (Disease Activity Score), иммунологический анализ с количественной оценкой содержания С-реактивного белка (СРБ), РФ, АЦЦП, ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6 (рИЛ-6), миостатина, фоллистатина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), склеростина и фактора некроза опухоли SF12 (ФНО SF12). Уровень фоллистатина, рИЛ-6 и ИФР-1 определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов RayBiotech (США), для измерения концентрации миостатина применяли наборы Immunodiagnostik AG (ФРГ), лептина – DBC (Канада), адипонектина, ФРФ 23 и ФНО SF12 – Cloud-Clone Corp. (США), ИЛ-6 – Invitrogen (Австрия),

склеростина – Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия).

МПК в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), проксимальном отделе бедра (ПОБ) в целом и шейке бедра (ШБ), а также состав тела определяли с помощью сканера DXA (Lunar Prodigy GE, США). При Т-критерии $\leq -2,5$ стандартных отклонения диагностировали ОП. У всех пациенток оценили общую, аппендикулярную мышечную массу (ОММ и АММ) и рассчитали аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), представляющий собой отношение АММ к квадрату роста; при АМИ $< 5,5$ кг/м² отмечали наличие саркопенического фенотипа (СПФ).

Полученные результаты обработаны с помощью программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Непрерывные количественные данные представлены как медиана и интервал между нижним и верхним квартилем (Ме [Q25; Q75]), так как проверка распределения большинства изучаемых параметров показала отсутствие нормального распределения. Сравнительный анализ между двумя независимыми группами проведен с помощью U-теста Манна – Уитни. Взаимосвязь между показателями определена с

Таблица 1. Характеристика обследованных женщин с РА

Table 1. Characteristics of the examined women with rheumatoid arthritis

Показатель	Значение
Возраст, лет	61,0 [52,0; 66,0]
ИМТ, кг/м ²	26,2 [22,9; 29,7]
Постменопауза, n (%)	142 (87,1)
Длительность постменопаузы, лет	12,0 [6,0; 18,0]
Низкоэнергетические переломы после 40 лет, n (%)	45 (27,6)
Длительность РА	8,0 [3,5; 15,0]
РФ положительный, n (%)	134 (82,2)
АЦЦП положительный, n (%)	120 (80,0)
Прием глюкокортикоидов (ГК), n (%)	90 (55,2)
Длительность приема глюкокортикоидов, лет	3,0 [1,3; 8,0]
Средняя суточная доза глюкокортикоидов, мг	5,0 [1,3; 9,4]
Базисная противовоспалительная терапия, n (%)	135 (82,8)
Биологическая терапия, n (%)	57 (35,0)

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, тест выполнен у 150 пациентов.

последовательным использованием корреляционного (по Спирмену, коэффициент корреляции r), линейного регрессионного однофакторного и многофакторного анализа (β – коэффициент регрессии, SEE – standard error of estimate, стандартная ошибка оценки). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

СОЭ, содержание СРБ и DAS 28 составили 22 [13; 45] мм/ч, 7,3 [1,4; 20,7] мг/л и 5,17 [4,48; 5,92] соответственно. Умеренная или высокая активность РА отмечена у 155 (95,1 %) пациенток, эрозивный РА на основании рентгенологического обследования – у 133 (81,6 %), системные проявления заболевания – у 61 (37,4 %) больного. По результатам DXA у 63 (38,7 %) пациенток выявлен ОП хотя бы в одном отделе осевого скелета, у 59 (36,2 %) – остеопения, у 41 (25,2 %) показатели Т-критерия соответствовали нормальным значениям во всех областях измерения. Пациентки с ОП были значимо старше и имели значимо меньший индекс массы тела (ИМТ), чем женщины без ОП (табл. 2). Не выявлено различий между группами в зависимости от наличия ОП по длительности РА, по частоте использования глюкокортикоидов, по длительности приема, суточной и кумулятивной дозе глюкокортикоидов ($p > 0,05$). У пациенток с ОП обнаружено значимо меньшее содержание склеростина ($p < 0,001$), отмечена тенденция к более высокому уровню у них провоспалительных маркеров (СРБ и ФНО SF12), однако статистической значимости различия по этим показателям не достигли ($p > 0,05$).

При исследовании состава тела наличие СПФ выявлено у 34 (20,9 %) пациенток. Женщины не различались в зависимости от наличия СПФ по возрасту, частоте приема, суточной и кумулятивной дозе глюкокортикоидов ($p > 0,05$). Анализ содержания иммунологических маркеров в зависимости от наличия СПФ показал, что у пациенток, имевших СПФ, уровень ИЛ-6, рИЛ-6 и склеростина был меньше, а концентрация ИФР-1 – больше, чем у женщин без СПФ; по другим параметрам различий не выявлено (табл. 3).

Для установления ассоциации МПК различных областей осевого скелета и мышечной массы (ОММ, АММ и АМИ) с уровнем изучаемых иммунологических маркеров сыворотки крови проведен корреляционный анализ, который выявил значимые позитивные ассоциации МПК L1-L4 с содержанием лептина и склеростина ($r = 0,35$ ($p = 0,006$) и $r = 0,45$ ($p < 0,001$) соответственно), МПК ШБ с содержанием миостатина, ИЛ-6 и склеростина ($r = 0,27$ ($p = 0,004$), $r = 0,38$ ($p = 0,004$) и $r = 0,45$ ($p < 0,001$) соответственно), МПК ПОБ с содержанием лептина и склеростина ($r = 0,31$ ($p = 0,015$) и $r = 0,20$ ($p = 0,011$) соответственно) и негативную ассоциацию между МПК ПОБ и уровнем адипонектина ($r = -0,20$ ($p = 0,047$)). Установлена прямая корреляция ОММ с содержанием лептина и склеростина ($r = 0,31$ ($p = 0,015$) и $r = 0,20$ ($p = 0,011$) соответственно), АММ с содержанием рИЛ-6 и склеростина ($r = 0,25$ ($p = 0,039$) и $r = 0,25$ ($p = 0,001$) соответственно), АМИ с содержанием рИЛ-6, лептина и склеростина ($r = 0,26$ ($p = 0,031$), $r = 0,27$ ($p = 0,031$) и $r = 0,25$ ($p = 0,001$) соответственно). Все анализируе-

Таблица 2. Иммунологические маркеры у женщин с РА в зависимости от наличия ОП

Table 2. Immunological factors in women with rheumatoid arthritis depending on the presence of osteoporosis

Параметр	ОП+	ОП–	p
Возраст, лет	65,0 [60,0; 69,0]	56,9 [50,0; 63,0]	$< 0,001$
ИМТ, кг/м ²	24,4 [20,8; 26,8]	27,5 [23,9; 30,9]	$< 0,001$
Содержание СРБ, мг/л	8,8 [2,5; 22,2]	5,5 [1,3; 19,2]	0,083
Содержание РФ, МЕ/мл	75,4 [21,0; 299,0]	60,7 [11,0; 177,0]	0,193
Содержание АЦЦП, Ед/мл	137,3 [9,0; 300,0]	69,8 [14,3; 200,0]	0,321
Содержание ИЛ-6, пг/мл	4,1 [0,1; 6,9]	8,4 [0,1; 29,4]	0,155
Содержание рИЛ-6, нг/мл	30,2 [24,0; 34,5]	29,6 [22,8; 35,2]	0,548
Содержание миостатина, нг/мл	31,4 [17,1; 44,9]	33,9 [15,8; 67,2]	0,482
Содержание фоллистатина, нг/мл	7,7 [5,8; 14,1]	7,8 [4,4; 9,7]	0,212
Содержание ИФР-1, нг/мл	26,3 [7,5; 88,8]	20,0 [4,5; 87,5]	0,854
Содержание адипонектина, мкг/мл	5,7 [4,0; 7,2]	5,0 [3,8; 6,6]	0,236
Содержание лептина, нг/мл	20,6 [12,0; 33,1]	29,6 [13,6; 58,9]	0,112
Содержание ФРФ-23, пг/мл	0,04 [0,02; 0,42]	0,03 [0,02; 0,49]	0,997
Содержание склеростина, пмоль/л	17,4 [15,0; 25,9]	28,7 [20,6; 33,6]	$< 0,001$
Содержание ФНО SF12, пг/мл	93,0 [65,4; 137,0]	67,1 [48,5; 117,0]	0,055

Таблица 3. Иммунологические маркеры у женщин с РА в зависимости от наличия СПФ

Table 3. Immunological factors in women with rheumatoid arthritis depending on the presence of sarcopenic phenotype

Содержание маркера	СПФ+	СПФ–	<i>p</i>
СРБ, мг/л	8,8 [1,8; 23,9]	6,5 [1,4; 17,5]	0,273
РФ, МЕ/мл	58,8 [12,7; 261,0]	67,3 [11,3; 173,0]	0,692
АЦЦП, Ед/мл	53,8 [7,2; 200,0]	85,8 [14,4; 228,6]	0,651
ИЛ-6, пг/мл	2,6 [0,1; 3,4]	9,2 [0,1; 29,6]	0,038
рИЛ-6, нг/мл	25,3 [22,0; 32,2]	32,3 [26,3; 35,9]	0,040
Миостатин, нг/мл	20,7 [16,1; 36,8]	42,5 [17,8; 82,0]	0,299
Фоллистатин, нг/мл	8,2 [5,4; 11,9]	7,0 [5,6; 12,7]	0,398
ИФР-1, нг/мл	87,5 [20,0; 390,0]	16,3 [4,5; 53,8]	0,014
Адипонектин, мкг/мл	6,2 [4,0; 7,2]	4,9 [3,8 ;6,5]	0,171
Лептин, нг/мл	20,0 [12,0; 34,3]	33,0 [15,5; 50,0]	0,209
ФРФ-23, пг/мл	0,03 [0,02; 0,10]	0,05 [0,02; 0,93]	0,970
Склеростин, пмоль/л	20,4 [15,2; 28,1]	27,2 [19,3; 33,3]	0,003
ФНО SF12, пг/мл	69,7 [63,4; 110,5]	73,0 [49,0; 144,0]	0,953

мые показатели мышечной массы (ОММ, АММ и АМИ) показали обратную корреляцию с концентрацией адипонектина ($r = -0,25$ ($p = 0,012$), $r = -0,22$ ($p = 0,026$) и $r = -0,23$ ($p = 0,020$) соответственно), кроме того, АМИ был негативно связан с уровнем ИФР-1 ($r = -0,26$ ($p = 0,035$)).

В линейный регрессионный анализ включены параметры, продемонстрировавшие значимую ассоциацию с МПК и мышечной массой, показатели маркеров, для которых корреляционный анализ показал связь, близкую к статистической значимости ($p > 0,05$, но $p < 0,3$), а также возраст и ИМТ в качестве кофакторов (табл. 4). Установлен независимый характер позитивной взаимосвязи МПК L1-L4 и МПК ШБ с содержанием склеростина. Остальные иммунологические маркеры при включении в многофакторную модель не подтвердили взаимосвязь с МПК, показанную в однофакторном анализе. Независимую отрицательную взаимосвязь с показателями мышечной массы в многофакторной регрессии показал только уровень адипонектина – с ОММ, АММ и АМИ.

Обсуждение

В представленной нами работе почти у 39 % пациенток обнаружен ОП, а количественное снижение мышечной массы – почти у 21 %, что свидетельствует о необходимости активного выявления указанных осложнений у лиц с РА. Исследование выполнено в группе с весьма жесткими критериями отбора для исключения вторичного генеза ОП и СП. При сравнительном анализе из рутинных маркеров воспаления только СРБ продемонстри-

ровал тенденцию к более высокому значению у лиц с ОП. Однако в корреляционном анализе значимая ассоциация между содержанием СРБ и МПК во всех областях измерения отсутствовала в отличие от результатов работ других исследователей [8, 9]. Ранее обнаружено, что АЦЦП связаны с активацией остеокластогенеза [10], и серопозитивность по АЦЦП чаще отмечалась у лиц с ОП, чем без него [8]. В обследованной нами когорте по уровню АЦЦП женщины с наличием и отсутствием ОП не различались.

Практически не было различий между показателями МПК и концентрацией изучаемых цитокинов в многофакторном регрессионном анализе с включением в качестве кофакторов возраста и ИМТ. Единственным параметром, с которым установлена значимая взаимосвязь с МПК в L1-L4 и ШБ, оказалось содержание склеростина (см. табл. 4), которое было значимо меньше у лиц с ОП. Склеростин – регулятор метаболизма костной ткани в каноническом сигнальном Wnt-пути. Он вырабатывается исключительно зрелыми остеocytes или остеобластами поздней стадии и оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов [11]. Однако в ряде исследований обсуждалась прямая связь уровня си-вороточного склеростина с величиной МПК как в поясничном отделе, так и в ПОБ [12–14]. Так, сообщалось, что у женщин в постменопаузе с ОП он меньше, чем в его отсутствие [15].

В других работах, в которых изучалась ассоциация между ОП и уровнем склеростина, продемонстрированы противоречивые результаты: обнаруживали как более низкое его содержание у

Таблица 4. Связь содержания цитокинов с МПК, мышечной массой, возрастом и ИМТ (линейный регрессионный анализ)**Table 4.** Association of cytokines with bone mineral density, lean mass, age and body mass index (linear regression analysis)

Зависимый параметр	Независимый параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		β (SEE)	p	β (SEE)	p
МПК _{L1-L4}	Содержание миостатина	0,19 (0,08)	0,023	–	
	Содержание адипонектина	–0,21 (0,09)	0,024	–	
	Содержание лептина	0,29 (0,12)	0,013	–	
	Содержание склеростина	0,28 (0,08)	< 0,001	0,28 (0,11)	0,017
	Возраст	–0,30 (0,08)	< 0,001	–0,32 (0,11)	0,007
	ИМТ	0,37 (0,07)	< 0,001	0,42 (0,11)	< 0,001
МПК _{ШБ}	Содержание миостатина	0,21 (0,08)	0,015	–	
	ИЛ-6	0,34 (0,11)	0,004	0,21 (0,11)	> 0,05
	Содержание склеростина	0,19 (0,08)	0,017	0,25 (0,11)	0,028
	Возраст	–0,35 (0,08)	< 0,001	–0,46 (0,11)	< 0,001
	ИМТ	0,39 (0,07)	< 0,001	0,35 (0,11)	0,002
МПК _{ПОБ}	Содержание миостатина	0,22 (0,08)	0,009	0,12 (0,08)	> 0,05
	Содержание склеростина	0,27 (0,08)	0,001	0,11 (0,08)	> 0,05
	Возраст	–0,29 (0,08)	< 0,001	–0,32 (0,08)	< 0,001
	ИМТ	0,46 (0,07)	< 0,001	0,41 (0,08)	< 0,001
ОММ	Содержание СРБ	–0,10 (0,08)	0,243	0,01 (0,10)	> 0,05
	Содержание адипонектина	–0,20 (0,10)	0,041	–0,21 (0,10)	0,045
	Содержание лептина	0,34 (0,12)	0,007	–	
	Содержание склеростина	0,07 (0,08)	0,286	0,01 (0,10)	> 0,05
АММ	Содержание СРБ	–0,19 (0,08)	0,017	–	
	Содержание адипонектина	–0,23 (0,10)	0,024	–0,30 (0,14)	0,036
	Содержание лептина	0,25 (0,12)	0,048	–	
АМИ	СРБ	–0,16 (0,08)	0,047	–	
	Содержание адипонектина	–0,16 (0,10)	0,104	–0,30 (0,14)	0,041
	Содержание лептина	0,29 (0,12)	0,019	0,13 (0,14)	> 0,05
	Содержание склеростина	0,18 (0,08)	0,025	0,18 (0,14)	> 0,05
	Содержание ИФР 1	–0,15 (0,12)	0,223	–	

лиц с ОП [15–19], так и отсутствие разницы [20] и более высокую концентрацию маркера [21]. Е.А. Gorter et al. выявили положительную взаимосвязь уровня склеростина и МПК, при этом его содержание было значимо меньше у лиц с остеопоротическими переломами [22]. При проведении сравнительного анализа цитокинового профиля в зависимости от наличия СПФ нами выявлены значимые различия по уровню ИЛ-6, рИЛ-6, ИФР-1 и склеростина. Но в результате дальнейшей многофакторной линейной регрессии связь с этими показателями не была подтверждена, установлена только значимая прямая независимая ассоциация между ОММ и АМИ и содержанием лептина и обратная – между АММ и концентрацией адипонектина ($p < 0,05$).

Связь между адипокинами и мышечной тканью изучается давно, но прийти к согласию от-

носительно этого взаимодействия на данном этапе не представляется возможным, так как результаты исследований весьма неоднозначны. В консенсусе по биомаркерам приводятся данные о повышенном уровне и адипонектина, и лептина у лиц с низкой мышечной массой, но в то же время авторы указывают на противоречивость связи содержания адипонектина и АММ и подчеркивают, что уровень лептина и его связь с мышечной массой во многом зависят от выраженности ожирения [23].

Данные исследований ассоциации мышечной массы с концентрацией лептина и адипонектина разнятся от отсутствия ассоциации до прямой связи с обоими адипокинами. Так, R.G. Memelink et al. не выявили связи количественного увеличения мышечной массы при использовании протеиновых добавок с концентрацией лептина и адипо-

нектина [24]. В совместной работе бразильских и французских авторов показана ассоциация между СП у пожилых женщин и более высоким уровнем адипонектина ($p < 0,05$), в то время как содержание лептина у женщин с низкой и нормальной мышечной массой было сопоставимым [25]. В научной практике при изучении СП используется показатель площади поперечного сечения мышц середины бедра, определяемый при компьютерной томографии. Y. Tabara et al. не выявили связи между этим параметром и концентрацией адипонектина, в то же время установлена значимая негативная корреляция содержания лептина с площадью поперечного сечения мышц бедра [26]. Наконец, по данным J.F. Baker et al., у пациентов с РА низкая мышечная масса ассоциировалась с более высоким уровнем и адипонектина, и лептина [27].

В обследованной когорте выявлен более высокий уровень ИФР-1 у женщин с СПФ ($p = 0,014$), а в корреляционном анализе обнаружена негативная связь показателя с АМИ ($p = 0,035$). В то же время в ряде исследований показана позитивная ассоциация между мышечной массой и ИФР-1. Так, J.J. Jiang et al. установили, что более высокий сывороточный уровень ИФР-1 ассоциирован с более высоким АМИ у пожилых мужчин, но не у женщин [28]. A. Bian et al. в корреляционном анализе показали, что АМИ положительно связан с содержанием ИФР-1 [29]. У пациентов с таким аутоиммунным заболеванием, как сахарный диабет 1 типа, низкий уровень ИФР-1 ассоциировался с низкой мышечной массой [30]. В нашем исследовании при проведении множественного линейного регрессионного анализа взаимосвязь концентрации ИФР-1 с мышечной массой не подтверждена. Таким образом, полученные нами данные требуют дальнейшей верификации в последующих исследованиях.

Заключение

В результате проведенного исследования дана характеристика цитокинового профиля у женщин с РА в зависимости от наличия ОП и СПФ и определены ассоциации иммунологических маркеров с МПК и мышечной массой. У женщин с РА МПК независимо от возраста и ИМТ взаимосвязана с уровнем склеростина, а мышечная масса – с концентрацией адипонектина. Характер связи и влияние различных цитокинов на МПК и мышечную массу у лиц с РА требуют дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rol-

land Y., Sayer A.A., ... 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(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169

2. World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. Available at: https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf

3. Ko D.S., Kim Y.H., Goh T.S., Lee J.S. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *World J. Clin. Cases*. 2020;8(11):2102–2110. doi: 10.12998/wjcc.v8.i11.2102

4. Аудит состояния проблемы остеопороза 2020. Режим доступа: https://osteoporosis-russia.ru/wp-content/uploads/2022/02/audit_osteoporosis_raop.pdf

Audit of the state of the osteoporosis problem 2020. Available at: https://osteoporosis-russia.ru/wp-content/uploads/2022/02/audit_osteoporosis_raop.pdf [In Russian].

5. Lee S., Kim J.H., Jeon Y.K., Lee J.S., Kim K., Hwang S.K., Kim J.H., Goh T.S., Kim Y.H. Effect of adipokine and ghrelin levels on BMD and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1044039. doi: 10.3389/fendo.2023.1044039

6. Mangion D., Pace N.P., Formosa M.M. The relationship between adipokine levels and bone mass: A systematic review. *Endocrinol. Diabetes Metab*. 2023;6(3):e408. doi: 10.1002/edm2.408

7. Ngeuleu A., Allali F., Medrare L., Madhi A., Rkain H., Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol. Int*. 2017;37(6):1015–1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x

8. Ketabforoush A.H.M.E., Aleahmad M., Qorbani M., Mehrpoor G., Afrashteh S., Mardi S., Dolatshahi E. Bone mineral density status in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2023;22(1):775–785. doi: 10.1007/s40200-023-01200-w

9. Berglundh S., Malmgren L., Luthman H., McGuigan F., Åkesson K. C-reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort. *Osteoporos. Int*. 2015;26(2):727–735. doi: 10.1007/s00198-014-2951-7

10. Hauser B., Harre U. The role of autoantibodies in bone metabolism and bone loss. *Calcif. Tissue Int*. 2018;102(5):522–532. doi: 10.1007/s00223-017-0370-4

11. Li X., Zhang Y., Kang H., Liu W., Liu P., Zhang J., Harris S.E., Wu D. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J. Biol. Chem*. 2005;280(20):19883–19887. doi: 10.1074/jbc.M413274200

12. Coulson J., Bagley L., Barnouin Y., Bradburn S., Butler-Browne G., Gapeyeva H., Hogrel J.Y., Maden-Wilkinson T., Maier A.B., Meskers C., ... McPhee J.S. Circulating levels of dickkopf-1, osteoprotegerin and sclerostin are higher in old compared with young men and women and positively associated with whole-body bone mineral density in older adults. *Osteoporos. Int.* 2017;28(9):2683–2689. doi: 10.1007/s00198-017-4104-2
13. Lim Y., Kim C.H., Lee S.Y., Kim H., Ahn S.H., Lee S.H., Koh J.M., Rhee Y., Baek K.H., Min Y.K., ... Kang M.I. Decreased plasma levels of sclerostin but not dickkopf-1 are associated with an increased prevalence of osteoporotic fracture and lower bone mineral density in postmenopausal Korean women. *Calcif. Tissue Int.* 2016;99(4):350–359. doi: 10.1007/s00223-016-0160-4
14. Kuo T.H., Lin W.H., Chao J.Y., Wu A.B., Tseng C.C., Chang Y.T., Liou H.H., Wang M.C. Serum sclerostin levels are positively related to bone mineral density in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):266. doi: 10.1186/s12882-019-1452-5
15. Sheng Z., Tong D., Ou Y., Zhang H., Zhang Z., Li S., Zhou J., Zhang J., Liao E. Serum sclerostin levels were positively correlated with fat mass and bone mineral density in central south Chinese postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012;76(6):797–801. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04315.x
16. Lapauw B., Vandewalle S., Taes Y., Goemaere S., Zmierzczak H., Collette J., Kaufman J.M. Serum sclerostin levels in men with idiopathic osteoporosis. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(4):615–620. doi: 10.1530/EJE-12-1074
17. Basir H., Altunoren O., Erken E., Kilinc M., Sarisik F.N., Isiktas S., Gungor O. Relationship between osteoporosis and serum sclerostin levels in kidney transplant recipients. *Exp. Clin. Transplant.* 2024;22(7):514–521. doi: 10.6002/ect.2019.0022
18. Tian J., Xu X.J., Shen L., Yang Y.P., Zhu R., Shuai B., Zhu X.W., Li C.G., Ma C., Lv L. Association of serum Dkk-1 levels with β -catenin in patients with postmenopausal osteoporosis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2015;35(2):212–218. doi: 10.1007/s11596-015-1413-6
19. Paranthaman M., Ganesh K.S.V.A.B., Silambanan S., Venkatapathy K.V. Serum sclerostin levels as a diagnostic marker for osteoporosis. *Bioinformation.* 2024;20(1):54. doi: 10.6026/973206300200054
20. Maïmoun L., Ben Bouallègue F., Gelis A., Aouinti S., Mura T., Philibert P., Souberbielle J.C., Piketty M., Garnero P., Mariano-Goulart D., Fattal C. Periostin and sclerostin levels in individuals with spinal cord injury and their relationship with bone mass, bone turnover, fracture and osteoporosis status. *Bone.* 2019;127:612–619. doi: 10.1016/j.bone.2019.07.019
21. Suarjana I.N., Isbagio H., Soewondo P., Rachman I.A., Sadikin M., Prihartono J., Malik S.G., Soeroso J. The role of serum expression levels of mi-crona-21 on bone mineral density in hypostrogenic postmenopausal women with osteoporosis: study on level of RANKL, OPG, TGF β -1, sclerostin, RANKL/OPG ratio, and physical activity. *Acta Med. Indones.* 2019;51(3):245–252. PMID: 31699948.
22. Gorter E.A., Reinders C.R., Krijnen P., Appelman-Dijkstra N.M., Schipper I.B. Serum sclerostin levels in osteoporotic fracture patients. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2022;48(6):4857–4865. doi: 10.1007/s00068-022-02017-7
23. Ladang A., Beaudart C., Reginster J.Y., Al-Daghri N., Bruyère O., Burlet N., Cesari M., Cherubini A., da Silva M.C., Cooper C., ... Cavalier E. Biochemical markers of musculoskeletal health and aging to be assessed in clinical trials of drugs aiming at the treatment of sarcopenia: consensus paper from an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), under the auspices of the World Health Organization collaborating center for the epidemiology of musculoskeletal conditions and aging. *Calcif. Tissue Int.* 2023;112:197–217. doi: 10.1007/s00223-022-01054-z
24. Memelink R.G., Njemini R., de Bos Kuil M.J.J., Wopereis S., de Vogel-van den Bosch J., Schoufour J.D., Tieland M., Weijs P.J.M., Bautmans I. The effect of a combined lifestyle intervention with and without protein drink on inflammation in older adults with obesity and type 2 diabetes. *Exp. Gerontol.* 2024;190:112410. doi: 10.1016/j.exger.2024.112410
25. Teixeira L.A.C., Dos Santos J.M., Parentoni A.N., Lima L.P., Duarte T.C., Brant F.P., Neves C.D.C., Pereira F.S.M., Avelar N.C.P., Danielewicz A.L., ... Lacerda A.C. Adiponectin is a contributing factor of low appendicular lean mass in older community-dwelling women: a cross-sectional study. *J. Clin. Med.* 2022;11(23):7175. doi: 10.3390/jcm11237175
26. Tabara Y., Okada Y., Ochi M., Ohayagi Y., Igase M. Associations between adiponectin and leptin levels and skeletal muscle mass and myosteatosis in older adults: The Shimanami Health Promoting Program study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2023; 23:444–449. doi: 10.1111/ggi.14582
27. Baker J.F., Katz P., Weber D.R., Gould P., George M.D., Long J., Zemel B.S., Giles J.T. Adipocytokines and associations with abnormal body composition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2023;75(3):616–624. doi: 10.1002/acr.24790
28. Jiang J.J., Chen S.M., Chen J., Wu L., Ye J.T., Zhang Q. Serum IGF-1 levels are associated with sarcopenia in elderly men but not in elderly women. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022;34(10):2465–2471. doi: 10.1007/s40520-022-02180-2
29. Bian A., Ma Y., Zhou X., Guo Y., Wang W., Zhang Y., Wang X. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth

factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2020;21(1):214. doi: 10.1186/s12891-020-03236-y

30. Hata S., Mori H., Yasuda T., Irie Y., Yamamoto T., Umayahara Y., Ryomoto K., Yoshiuchi K., Yoshida S., Shimomura I., Kuroda A., Matsuhisa M.

A low serum IGF-1 is correlated with sarcopenia in subjects with type 1 diabetes mellitus: Findings from a post-hoc analysis of the iDIAMOND study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;179:108998. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108998

Сведения об авторах:

Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2809-0197, e-mail: olgavdobr@mail.ru

Самаркина Елена Юрьевна, ORCID: 0000-0001-7501-9185, e-mail: samarkinale@list.ru

Диатроптова Марина Анатольевна, ORCID: 0000-0002-0858-8369, e-mail: diatrop@inbox.ru

Козырева Мария Витальевна, ORCID: 0000-0003-0560-3495, e-mail: doginya@yandex.ru

Сорокина Арина Олеговна, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: ari1903@mail.ru

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4739-4302, e-mail: torop@irramn.ru

Information about the authors:

Olga V. Dobrovolskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2809-0197, e-mail: olgavdobr@mail.ru

Elena Yu. Samarkina, ORCID: 0000-0001-7501-9185, e-mail: samarkinale@list.ru

Marina A. Diatropova, ORCID: 0000-0002-0858-8369, e-mail: diatrop@inbox.ru

Maria V. Kozyreva, ORCID: 0000-0003-0560-3495, e-mail: doginya@yandex.ru

Arina O. Sorokina, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: ari1903@mail.ru

Natalya V. Toroptsova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: torop@irramn.ru

Поступила в редакцию 13.03.2025

Принята к публикации 07.07.2025

Received 13.03.2025

Accepted 07.07.2025