

М.В. Стыгарь, М.А. Станиславчук

Уровни адипокинов у больных ревматоидным артритом: связь с активностью заболевания

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница

Резюме. Представлены данные о связи адипокинов с активностью ревматоидного артрита. Установлено, что течение ревматоидного артрита усложняется при дисбалансе гормонов жировой ткани (адипокинов). Развитие и прогрессирование ревматоидного артрита у большинства больных сопровождается гиперлептинемией и гипoadипонектинемией. Выявлено, что уровень лептина у пациентов, болеющих ревматоидным артритом значительно выше, а адипонектина значительно ниже, чем у здоровых лиц. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с основными показателями активности ревматоидного артрита и большинством показателей суставного синдрома. Так, больные с гиперлептинемией имели больше вовлеченных в воспалительный процесс суставов. Выраженность суставного синдрома возрастала с увеличением содержания лептина в крови. При низком значении лептина (ниже 12,8 нг/мл) количество болезненных суставов составляло $10,5 \pm 2,87$, а отечных – $9,57 \pm 3,65$. При росте уровня лептина от 12,8 до 32,5 нг/мл количество болезненных и отечных суставов, хотя и недостоверно, выросло до $11,0 \pm 2,65$ и $10,1 \pm 3,41$ соответственно. При максимальных значениях лептина эти показатели составили $12,2 \pm 3,90$ и $11,7 \pm 3,58$ соответственно. Установлена обратная корреляционная связь между уровнем адипонектина в крови и активностью заболевания. В целом, у больных ревматоидным артритом значительно увеличена продукция лептина и снижена адипонектина по сравнению со здоровым контингентом. Полученные данные указывают на возможную патогенетическую роль дисадипокинемии при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: лептин, адипонектин, адипокины, дисадипокинемия, активность заболевания, ревматоидный артрит, пациенты.

Введение. В последние годы появились данные о том, что течение ревматоидного артрита (РА) усложняется при дисбалансе гормонов жировой ткани [1]. В ряде работ было показано, что РА проявляет себя как заболевание с системными нарушениями обмена, которые включают и нарушения в стромальном дифференцировании клеток адипогенеза, хондрогенеза и представляются дисбалансом адипокинов [4]. Последние причастны к регулированию как иммунных, так и воспалительных процессов [5, 11]. Влияние адипокинов на течение аутоиммунных заболеваний связывают с их влиянием на обмен цитокинов [2, 8, 10, 12].

С учетом этих данных можно предположить, что дисадипокинемия может выступать отягощающим фактором неблагоприятного течения РА и возможным предиктором его резистентности к лечению. В связи с этим определение содержания адипокинов в крови больных с различной активностью РА, разной степенью функциональных нарушений и рентгенологических изменений позволило бы уточнить их патогенетическую роль при этом заболевании.

Цель исследования. Изучить уровни адипокинов в крови больных РА и их связь с активностью тяжести болезни.

Материалы и методы. Обследовано 78 женщин в возрасте $50,2 \pm 12,1$ лет, болеющих РА, и 30 здоровых

в возрасте $50,2 \pm 6,1$ лет. Диагноз РА устанавливали в соответствии с диагностическими критериями, предложенными Американской коллегией ревматологов совместно с Европейской противоревматической лигой [1]. Уровни лептина и адипонектина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя стандартные наборы фирмы «DRG» (Германия) для лептина и «Orgenium» (Финляндия) для адипонектина. Для оценки активности РА использовался индекс активности DAS28 (disease activity score), который рассчитывали по формуле, предложенной van der D.M. Heijde et al. [13].

Функциональное состояние больных оценивалось по опроснику «Health assessment questionnaire» (HAQ) [6]. Общее состояние здоровья определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где минимальное значения (отсутствие симптомов и признаков заболевания) было равно нулю, а максимальное (самая высокая степень выраженности заболевания) – 100 [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного программного пакета «Statistica 5.5». Исследуемые величины представлены в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение величины ($M \pm SD$). Для оценки различий между группами применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Достоверной считали разницу при $p < 0,05$. Для анализа сопряженности признаков использовали точный тест Фишера. Для установления

связей между показателями использовали парный корреляционный анализ Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что больные РА и здоровые достоверно различались по уровню адипокинов, хотя по антропометрическим параметрам были репрезентативны. Так, у больных РА уровень лептина был почти в 4 раза выше, а адипонектина в 2 раза ниже по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 1).

Выявлена обратная тесная корреляционная связь

Таблица 1

Основные антропометрические параметры и уровни адипокинов обследуемого контингента, М±SD

Показатель	Здоровые	Больные РА
Масса тела, кг	70,7±10,6	71,7±14,1
Рост, см	163,8±6,58	163,3±5,62
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8±4,85	26,8±4,8
Уровень лептина, нг/мл	6,29±3,24	23,7±14,8*
Уровень адипонектина, нг/мл	4,36±1,6	2,20±1,22*

Примечание: * – $p < 0,05$.

между уровнями лептина и адипонектина ($r = -0,87$). Все больные в зависимости от уровня лептина и адипонектина по процентильному делению были распределены на 3 группы. В первую группу вошел 21 пациент с низким уровнем лептина – меньше 12,8 нг/мл (ниже значений 25-го процентиля). Вторую группу составили 37 больных, у которых уровень лептина был в пределах от 12,8 до 32,5 нг/мл (между 25-м и 75-м процентилями). Больные третьей группы (20 больных) имели самые высокие уровни лептина – выше 32,5 нг/мл (выше 75-го процентиля). Соответственно, в зависимости от уровня адипонектина в первую группу вошли 20 пациентов с уровнем адипонектина менее 1,4 нг/мл. Вторую группу составили 39 больных, у которых уровень адипонектина был в пределах от 1,4 нг/мл до 2,9 нг/мл. Больные третьей группы имели уровень адипонектина выше 2,9 нг/мл (19 больных).

Установлено, что у больных РА с увеличением уровня лептина такой показатель активности воспалительного процесса, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), имел тенденцию к увеличению – с 29,3±5,6 мм/ч, при значениях лептина ниже 25-го процентиля, до 34,5±9,4 мм/ч – при максимальных его значениях. Аналогичные закономерности наблюдались и в изменениях таких показателей, как С-реактивный белок (СРБ) и DAS28 (табл. 2).

Анализ особенности суставного синдрома у больных РА с различными значениями уровней лептина в крови показал, что больные с гиперлептинемией имели больше вовлеченных в воспалительный процесс суставов. Выраженность суставного синдрома возрастала с увеличением содержания лептина в крови. Так, при низком значении лептина (менее 25-го процентиля), или ниже 12,8 нг/мл, количество болезненных суставов составляло 10,5±2,87, а отеч-

Таблица 2

Показатели активности воспалительного процесса и суставного синдрома у больных РА в зависимости от уровня лептина, М±SD

Показатель	Уровень лептина, нг/мл		
	8,3±2,9	20,7±5,6	44,7±9,4
СОЭ, мм/ч	29,3±5,6	31,4±7,0	34,5±10,7
СРБ, мг/л	35,1±15,5	40,8±13,4	39,2±16,7
DAS28, у.е.	5,7±0,6	5,9±0,6	6,2±0,8
Количество болезненных суставов	10,5±2,87	11,0±2,65	12,2±3,90
Количество отечных суставов	9,57±3,65	10,1±3,41	11,7±3,58
Продолжительность утренней скованности, мин	86,0±35,3	107,6±52,6	112,3±44,7
Продолжительность ходьбы 40 м, с	54,5±9,07	58,6±5,64	60,0±6,12#
Общее состояние здоровья, у.е.	55,0±9,5	57,8±10,5	60,3±13,8
HAQ, у.е.	1,85±0,21	1,94±0,21	1,97±0,16

Примечание: # – различия относительно больных РА с уровнем лептина $\leq 12,8$ нг/мл, $p < 0,05$.

ных – 9,57±3,65. При росте уровня лептина от 25-го до 75-го процентиля (от 12,8 до 32,5 нг/мл), количество болезненных и отечных суставов, хотя и недостоверно, выросло до 11,0±2,65 и 10,1±3,41 соответственно. При максимальных значениях лептина эти показатели составили 12,2±3,90 и 11,7±3,58 соответственно. Такая же закономерность имела место среди показателей продолжительности утренней скованности, прохождения 40-метровой дистанции, общего состояния здоровья и HAQ.

Показано, что у больных с низким уровнем адипонектина СОЭ имела тенденцию к уменьшению – с 34,1±10,5 мм/ч, при значениях адипонектина ниже 25-го процентиля, до 28,8±5,3 мм/ч – при максимальных его значениях. Такая же закономерность отмечается и для интегрального показателя активности воспалительного процесса DAS28 и показателя СРБ. Кроме того, значения DAS28 в группе больных с уровнем адипонектина менее 1,4 нг/мл (ниже 25-го процентиля) было достоверно больше по сравнению с больными, у которых уровень адипонектина был более 2,9 нг/мл (выше 75-го процентиля), таблица 3.

В группах больных, у которых уровень адипонектина в крови уменьшался, показатели суставного синдрома постепенно росли. Так, при максимальной гипoadипонектинемии (менее 1,4 нг/мл), значения всех показателей суставного синдрома (количество болезненных и отечных суставов, продолжительность утренней скованности, прохождения 40-метровой дистанции, показатель общего состояния здоровья и HAQ) достигали наивысших значений. Кроме того, у больных, у которых гипoadипонектинемия составляла менее 1,4 нг/мл, количество болезненных и отечных суставов было достоверно больше по отношению к

Таблица 3

Показатели активности воспалительного процесса и суставного синдрома у больных РА в зависимости от уровня адипонектина, M±SD

Показатель	Уровень адипонектина, нг/мл		
	0,6±0,5	2,2±0,4	3,8±0,5
СОЭ, мм/ч	34,1±10,5	31,6±7,2	28,8±5,3
СРБ, мг/л	42,4±15,9	38,2±14,2	36,8±15,2
DAS28, у.е.	6,2±0,8	5,9±0,9	5,6±0,6#
Количество болезненных суставов	12,1±3,65	11,4±2,85	9,84±2,65#
Количество отечных суставов	11,4±3,55	10,6±3,52	8,84±3,40#
Продолжительность утренней скованности, мин	113,0±46,6	101,8±48,5	96,1±46,4
Продолжительность ходьбы 40 м, с	60,0±6,0	58,2±6,81	54,8±7,92#
Общее состояние здоровья, у.е.	61,5±12,6	57,2±11,3	54,7±8,7
HAQ, у.е.	2,04±0,19	1,89±0,18#	1,86±0,20#

Примечание: # – различия относительно больных РА с уровнем адипонектина $\leq 1,4$ нг/мл, $p < 0,5$.

больным, у которых уровень адипонектина был более 2,9 нг/мл.

Установлено, что адипокины с высокой достоверностью коррелировали с показателем СОЭ и интегральным показателем активности воспалительного процесса DAS28. Коэффициент корреляции между лептином и СОЭ составлял 0,30, а между адипонектином и СОЭ –0,24. Немного слабее была связь адипокинов с уровнем активности болезни – DAS28 ($r=0,26$ с лептином и $r=-0,25$ с адипонектином). С большинством показателей суставного синдрома адипокины имели, хотя и слабую, но достоверную корреляционную связь. С показателем оценки степени потери трудоспособности корреляционную связь была также слабой и составила для лептина 0,28, а адипонектина –0,29.

Менее сильной была связь адипокинов с показателями суставного синдрома (количество болезненных и отечных суставов). Уровень лептина слабо коррелировал с количеством болезненных суставов ($r=0,23$) и количеством отечных суставов ($r=0,26$). Для показателя времени прохождения 40-метровой дистанции коэффициент корреляции составил 0,26. Для адипонектина корреляционные связи имели противоположную направленность. Для количества болезненных и отечных суставов коэффициент корреляции составил –0,25, а для показателя времени прохождения 40-метровой дистанции –0,26 (табл. 4).

Заключение. Установлены определенные закономерности изменения уровней адипокинов у больных РА: значительное повышение уровня лептина и существенное снижение содержания адипонектина в крови. Содержание лептина в крови больных было

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между показателями активности воспалительного процесса, суставного синдрома и уровнями адипокинов у больных РА

Показатель	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл
СОЭ, мм/ч	0,30	–0,24
DAS 28, у.е.	0,26	–0,25
Количество болезненных суставов	0,23	–0,25
Количество отечных суставов	0,26	–0,25
Продолжительность утренней скованности, мин	0,20	–0,14
Продолжительность ходьбы 40 м, с	0,26	–0,26
Общего состояния здоровья, у.е.	0,21	–0,20
HAQ, у.е.	0,28	–0,29

Примечание: достоверным является значение коэффициента корреляции 0,23 и выше.

почти в 4 раза выше по сравнению со здоровым контингентом, тогда как содержание адипонектина снижалось в два раза. Установлена обратная тесная корреляционная связь между уровнями лептина и адипонектина ($r=-0,87$).

Показано, что между уровнями адипокинов и показателями активности воспалительного процесса имеется достоверная корреляционная связь (прямая для лептина и обратная для адипонектина). Полученные данные указывают на возможную патогенетическую роль дисадипокинемии при РА.

Литература

1. Aletaha, D. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / D. Aletaha [et al.] // European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis rheum.* – 2010. – Vol. 62, № 9. – P. 2569–2581.
2. Chen, T.H. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis / T.H. Chen [et al.] // *Biochim-biophys-acta.* – 2006. – Vol. 1762, № 8. – P. 711–718.
3. Chen, X. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? / X. Chen [et al.] // *Cytokine growth factor rev.* – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 83–89.
4. Conde, J. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes / J. Conde // *PLoS one.* – 2012. – Vol. 45. – P. 365–368.
5. Dessein, P.H. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk / P.H. Dessein [et al.] // *Mediators inflamm.* – 201. – Vol. 10, № 3. – P. 115–119.
6. Fries, J.F. Measurement of patient outcome in arthritis / J.F. Fries [et al.] // *Arthr rheum.* – 1980. – Vol. 23. – P. 137–145.
7. Giles, J.T. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis / J.T. Giles, D.M. van der Heijde, J.M. Bathon // *Ann rheum dis.* – 2011. – Vol. 70, № 9. – P. 1562–1568.
8. Lago, R. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and proinflammatory cytokines in chondrocytes / R. Lago [et al.] // *Osteoarthritis-cartilage.* – 2008. – Vol. 16. – № 9. – P. 1101–1119.
9. Meenan, R.F. Measuring health status in arthritis the arthritis impact measurement scales / R.F. Meenan, P.M. Gertman, J.H. Mason // *Arthr rheum.* – 1980. – Vol. 23. – P. 146–152.

10. Morikawa, K. All-trans retinoic acid displays multiple effects on the growth, lipogenesis and adipokine gene expression of AML-1 preadipocyte cell line / K. Morikawa [et al.] // Cell. Biol. Int. – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 36–46.
11. Targońska-Stepniak B. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis / B. Targońska-Stepniak, M. Dryglewska, M. Majdan // Rheumatol. Int. – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 731–737.
12. Toussiro, E. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases / E. Toussiro, G. Streit, D. Wendling // Curr-med-chem. – 2007. – Vol. 14, № 10. – P. 1095–1100.
13. Van der Heijde, D. Impact of rheumatoid arthritis on physical function during the first five years. No longer a question mark? / D. Van der Heijde // Rheumatol. – 2000. – Vol. 39. – P. 579–580.

M.V. Stykhar, M.A. Stanislavchuk

Adipokines levels in patients with rheumatoid arthritis: connections with disease activity

Abstract. The data on the relationship of adipokines with active rheumatoid arthritis is described. It was found that rheumatoid arthritis is complicated by the imbalance of hormones adipose tissue (adipokines). The development and progression of rheumatoid arthritis of most patients is accompanied by hyperleptinemia and hypo adiponektinemia. Leptin levels in rheumatoid arthritis patients were significantly higher than in healthy persons. From the other hand the adiponectin levels were significantly lower in patients with rheumatoid arthritis. It was revealed that the leptin levels in the blood directly correlated with the main indices of rheumatoid arthritis activity and functional disability. Thus, patients with hyperleptinemia were more involved in the inflammatory process of the joints. Intensity articular syndrome increased with leptin in the blood. A low value of leptin (below 12,8 ng/ml), the number of tender joints was $10,5 \pm 2,87$, and edematous – $9,57 \pm 3,65$. When leptin levels rise from 12,8 to 32,5 ng/ml, the number of painful and swollen joints, although not significantly, but increased to $11,0 \pm 2,65$ and $10,1 \pm 3,41$ respectively. With maximum values of leptin, the figures were $12,2 \pm 3,90$ and $11,7 \pm 3,58$ respectively. We have revealed inverse correlation between adiponectin levels and disease activity. Leptin production was significantly increased and adiponectin production was significantly decreased in patients with rheumatoid arthritis compared with healthy controls. Our findings reflect a possible pathogenic role of dysadipokinemia in rheumatoid arthritis.

Key words: leptin, adiponektin, adipokines, dysadipokinemia, disease activity, rheumatoid arthritis, patients.

Контактный телефон: 8-097-766-56-00; e-mail: 79@ukr.net