

УДК: 615.211:618.5-089.888.61

М.В. СТЫГАРЬ, М.А. СТАНИСЛАВЧУК, д. мед. н., профессор
/Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова/

Уровни адипокинов у больных ревматоидным артритом: связь с активностью заболевания

Резюме

Рівні адипокінів у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з активністю захворювання

М.В. Стыгарь, М.А. Станіславчук

Лептин і адипонектин беруть участь у регуляції як імунних, так і запальних процесів у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

Мета дослідження: вивчити рівні лептину та адипонектину в крові хворих на ревматоїдний артрит (РА) та їх зв'язок з активністю і тяжкістю захворювання.

Матеріали і методи дослідження: рівні лептину та адипонектину у зразках крові 78 пацієнтів жіночої статі з РА визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми «DRG», Німеччина (лептину) і «Orgenium», Фінляндія (адипонектину). Зразки крові 30 здорових осіб використовували як контроль.

Результати дослідження: представлені дані про те, що під час перебігу ревматоїдного артриту порушується дисбаланс гормонів жирової тканини (адипокінів). Встановлено, що розвиток і прогресування РА у більшості хворих супроводжується гіперлептинемією і гіпоадипонектиемією. У дослідженні виявлено, що рівень лептину у пацієнтів з РА був значно вище, ніж у здорових осіб. З іншого боку, рівень адипонектину був значно нижче у пацієнтів з РА. Рівень лептину в крові має прямий кореляційний зв'язок з основними показниками активності РА і більшістю показників суглобового синдрому. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину в крові і активністю захворювання.

Висновки: У хворих на РА має місце значне збільшення продукції лептину та зменшення продукції адипонектину в порівнянні з особами контрольної групи. Отримані дані вказують на можливу патогенетичну роль дисадипокінемії при ревматоїдному артриті.

Ключові слова: лептин, адипонектин, адипокіни, дисадипокінемія, активність захворювання, ревматоїдний артрит, пацієнти

Summary

Adipokines Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis: Relationships with Activity Disease

M. Styhar, M. Stanislavchuk

Leptin and adiponektin are involved in the regulation of both immune and inflammatory processes in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective: To assess leptin and adiponektin levels in plasma of patients with RA and their relationships with activity and severity disease.

Material and methods: The levels of leptin and adiponektin in blood samples from 78 female patients with RA were determined by solid-phase sandwich enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) using a standard set of firm «DRG», Germany (leptin) and «Orgenium», Finland (adiponektin). Blood samples from 30 matched healthy subjects acted as additional controls.

Results: It was established white adipose tissue hormones' (adipokines) imbalance in patients with rheumatoid arthritis. The development and progression of RA of most patients is accompanied by hyperleptinemia and hypoadiponektinemia. Leptin levels in RA patients were significantly higher than in healthy subjects. From the other hand the adiponektin levels were significantly lower in patients with RA. It was revealed that the leptin levels in the blood directly correlated with the main indices of RA activity and functional disability. We have revealed an inverse correlation between adiponektin levels and disease activity.

Conclusion: Leptin production was significantly increased and adiponektin production was significantly decreased in patients with RA compared with healthy controls. Our findings reflect a possible pathogenic role of dysadipokinemia in RA.

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

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 адипозогенеза, хондрогенеза и представляются дисбалансом адипокинов [4]. Последние причастны к регули-

рованию 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.

Целью исследования было изучить уровни адипокинов в крови больных РА и их связь с активностью заболевания и его тяжестью.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено Этическим Комитетом при Винницком национальном медицинском университете им. Н.И.Пирогова. Все больные дали письменное согласие на участие в исследовании. В соответствии с целями и задачами исследования нами были обследованы 78 больных РА женского пола и 30 лиц контрольной группы. 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 (лептин), и «Orgenium», Финляндия (адипонектин).

Для оценки активности РА использовался индекс активности DAS28 (Disease Activity Score), который рассчитывали по формуле, предложенной van der D.M. Heijde et al. (2000).

Функциональное состояние больных оценивалось по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire) [6]. Также нами было определено общее состояние здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где минимальное значение (отсутствие симптомов и признаков заболевания) было равно нулю, а максимальное значение (наиболее 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 ± стандартное отклонение величины (M±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

В соответствии с целями и задачами нами были обследованы 78 больных РА женского пола и 30 лиц контрольной группы, у кото-

Таблица 1. Основные антропометрические показатели и уровни адипокинов у больных РА по сравнению с лицами контрольной группы (M ± SD)

Характеристика	Контрольная группа (n=30)	Больные РА (n=78)
Возраст, лет	50,2±6,1	50,2±12,1
Масса тела, кг	70,7±10,6	71,7±14,1
Рост, см	163,8±6,58	163,3±5,62
ИМТ, 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: * – достоверные различия по отношению к контрольной группе.

рых были определены уровни адипокинов (табл. 1). Как следует из таблицы 1, группа больных РА и группа здоровых обследованных были репрезентативными по возрасту, массе тела, росту, но по показателям уровня адипокинов имели существенные различия. Так, уровень лептина у больных РА был почти в четыре раза выше, а уровень адипонектина был в два раза ниже по сравнению с группой здоровых лиц.

Установлена тесная прямая корреляционная связь между уровнями адипокинов ($r = -0,87$).

В дальнейшем была проанализирована связь уровней лептина с маркерами активности воспалительного процесса и другими клиническими особенностями больных РА. Для этого все больные были распределены по процентильному делению на 3 группы в зависимости от уровня лептина и адипонектина. В первую группу были включены 21 пациент с низкими уровнями 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 нг/мл до 32,5 нг/мл (между 25-м и 75-м процентилями). У больных третьей группы (20 больных) были наиболее высокие уровни лептина – выше 32,5 нг/мл (выше 75-го процентиля). Соответственно, в зависимости от уровня адипонектина в первую группу (до 25-го процентиля) вошло 20 пациентов с уровнем адипонектина менее 1,4 нг/мл. Вторую группу составили 39 больных (от 25-го до 75-го процентиля), у которых уровень адипонектина был в пределах от 1,4 нг/мл до 2,9 нг/мл. Больные третьей группы (выше 75-го процентиля) имели уровень адипонектина выше 2,9 нг/мл (19 больных).

Было установлено (табл. 2), что у больных РА с увеличением уровня лептина такой показатель активности воспалительного процесса, как СОЭ, имел тенденцию ($p < 0,1 > 0,05$) к повышению – с 29,3±5,6 (мм/ч), при значениях лептина ниже 25-го процентиля,

Таблица 2. Показатели активности воспалительного процесса и показатели суставного синдрома у больных РА в зависимости от уровня лептина (M ± SD)

Показатели	Уровень лептина (нг/мл)		
	До 25-го процентиля ≤12,8 8,3±2,9 (n=20)	Между 25-м и 75-м процентилями от 12,8 до ≤32,5 20,7±5,6 (n=38)	Выше 75-го процентиля >32,5 44,7±9,4 (n=20)
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	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, (минуты)	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#
Показатель общего состояния здоровья	55,0±9,5	57,8±10,5	60,3±13,8
HAQ (показатель оценки степени потери трудоспособности)	1,85±0,21	1,94±0,21	1,97±0,16

Примечание: # – достоверные различия относительно больных РА с уровнем лептина ≤12,8.

до $34,5 \pm 9,4$ (мм/ч) – при максимальных его значениях. Аналогичные закономерности наблюдались и в изменениях таких показателей, как СРБ и индекс активности DAS28.

Анализ особенности суставного синдрома у больных РА с различными значениями уровня лептина в крови показал, что больные с гиперлептинемией имели больше вовлеченных в воспалительный процесс суставов. Выраженность суставного синдрома возрастала с повышением содержания лептина в крови. Так, при низком значении лептинемии (менее 25-го перцентиля), или ниже $12,8$ нг/мл, количество болезненных суставов было в среднем $10,5 \pm 2,87$, а отечных – $9,57 \pm 3,65$. При росте лептинемии от 25-го до 75-го перцентиля (от $12,8$ до $32,5$) количество болезненных и отечных суставов хотя и не достоверно, однако возросло до $11,0 \pm 2,65$ и $10,1 \pm 3,41$ соответственно. При максимальных значениях лептинемии эти показатели составили $12,2 \pm 3,90$ и $11,7 \pm 3,58$ соответственно. Такую же закономерность продемонстрировали показатели продолжительности утренней скованности, прохождения 40-метровой дистанции, показатель общего состояния здоровья и HAQ.

Анализ показателей активности воспалительного процесса у больных РА в зависимости от уровня адипонектина показал противоположную тенденцию (табл. 3). Так, у больных с низким уровнем адипонектина такой показатель активности воспалительного процесса, как СОЭ, имел тенденцию ($p < 0,1 > 0,05$) к снижению – с $34,1 \pm 10,5$ (мм/ч) при значениях адипонектина ниже 25-го перцентиля, до $28,8 \pm 5,3$ (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 про-

Таблица 3. Показатели активности воспалительного процесса и показатели суставного синдрома у больных РА в зависимости от уровня адипонектина (M \pm SD)

Показатели	Уровень адипонектина (нг/мл)		
	До 25-го перцентиля $\leq 1,4$ $0,6 \pm 0,5$ (n=20)	Между 25-м та 75-м перцентилем от $1,4$ до $\leq 2,9$ $2,2 \pm 0,4$ (n=39)	Выше 75-го перцентиля $> 2,9$ $3,8 \pm 0,5$ (n=19)
СОЭ, мм/ч	$34,1 \pm 10,5$	$31,6 \pm 7,2$	$28,8 \pm 5,3$
СРБ, мг/л	$42,4 \pm 15,9$	$38,2 \pm 14,2$	$36,8 \pm 15,2$
DAS28	$6,2 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,9$	$5,6 \pm 0,6$ #
Количество болезненных суставов	$12,1 \pm 3,65$	$11,4 \pm 2,85$	$9,84 \pm 2,65$ #
Количество отечных суставов	$11,4 \pm 3,55$	$10,6 \pm 3,52$	$8,84 \pm 3,40$ #
Продолжительность утренней скованности (мин)	$113,0 \pm 46,6$	$101,8 \pm 48,5$	$96,1 \pm 46,4$
Продолжительность ходьбы 40 м (с)	$60,0 \pm 6,0$	$58,2 \pm 6,81$	$54,8 \pm 7,92$ #
Показатель общего состояния здоровья	$61,5 \pm 12,6$	$57,2 \pm 11,3$	$54,7 \pm 8,7$
HAQ (показатель оценки степени потери трудоспособности)	$2,04 \pm 0,19$	$1,89 \pm 0,18$ #	$1,86 \pm 0,20$ #

Примечание: # – достоверные различия относительно больных РА с уровнем адипонектина $\leq 1,4$.

центиля) было достоверно больше по сравнению с больными, у которых уровень адипонектина был более $2,9$ нг/мл (выше 75-го перцентиля).

Относительно клинических проявлений РА в зависимости от уровня адипонектина, то в группах больных, у которых уровень адипонектина в крови уменьшался, показатели суставного синдрома постепенно возрастали. 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, количество болезненных и отечных суставов у категории больных, у которых гипoadипонектинемия составляла менее $1,4$ нг/мл, было достоверно больше по отношению к категории больных, у которых уровень адипонектина был более $2,9$ нг/мл.

Степень связи показателей активности с уровнем адипокинов у больных РА была проанализирована путем проведения парного корреляционного анализа (табл. 4). Установлено, что адипокины с высокой достоверностью коррелировали с показателем СОЭ и интегральным показателем активности воспалительного процесса DAS28. При этом максимальной силы корреляционная связь была установлена с уровнем СОЭ. Коэффициент корреляции между лептином и СОЭ составлял $r=0,30$, а между адипонектином и СОЭ $r=-0,24$. На втором месте по силе связи с адипокинами был уровень активности заболевания – DAS28 ($r=0,26$ с лептином и $r=-0,25$ с адипонектином).

Нами было установлено, что уровень адипокинов имел достоверную корреляционную связь с большинством показателей суставного синдрома. Максимальной силы корреляция была установлена с показателем оценки степени потери трудоспособности (HAQ). Так, с уровнем лептина корреляция была положительной и составляла: $r=0,28$. Адипонектин с оцениваемым показателем имел отрицательную корреляционную связь ($r=-0,29$).

На втором месте по силе связи с адипокинами были показатели суставного синдрома (количество болезненных и отечных суставов). Уровень лептина коррелировал с количеством болезненных суставов ($r=0,23$), с количеством отечных суставов ($r=0,26$). Для показателя времени прохождения дистанции 40 м коэффициент корреляции составил $0,26$. Для адипонектина корреля-

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между показателями активности воспалительного процесса, показателями суставного синдрома и уровнем адипокинов у больных РА

Показатели	Лептин, нг/мл	Адипонектин, нг/мл
СОЭ, мм/ч	0,30	-0,24
DAS 28	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
Показатель общего состояния здоровья	0,21	-0,20
HAQ	0,28	-0,29

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

ционные связи имели противоположную направленность. Для количества болезненных и отечных суставов коэффициент корреляции составил $-0,25$, а для показателя времени прохождения дистанции 40 м $r = -0,26$.

Выводы

Таким образом, нами 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 почти в 4 раза выше по сравнению с контрольной группой, 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 ревматоидном артрите.

Список использованной литературы

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. et al. 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.* – 2013. – 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., van der Heijde D.M., Bathon J.M. 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., Gertman P.M., Mason J.H. 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. Targonska-Stepniak B., Dryglewska M., Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis / B. Targonska-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.