

АДИПОКИНЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Аннотация

Изучен уровень адипонектина и висфатина в сыворотке крови у 55 пациентов с ревматоидным артритом. Выявлена связь между концентрацией адипонектина, висфатина и тяжестью течения ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, адипонектин, висфатин, жировая ткань.

ADIPOKINES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract

We studied adiponectin and visfatin levels in blood of 55 rheumatoid arthritis patients. We found a relationship between the concentration of adiponectin, visfatin and severity of rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, adiponectin, visfatin, adipose tissue

В настоящее время доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита (РА) [3]. Накоплены обширные сведения о цитокинах-молекулах, которые являются посредниками межклеточных взаимодействий и участвуют во многих физиологических и патологических процессах [1]. При ревматоидном артрите так же отмечается изменение концентрации ряда адипокинов, секретируемых жировой тканью [Ошибка! Источник ссылки не найден., 4, 5]. Данные исследований разрозненны и противоречивы [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Цель работы: изучить клинико-патогенетическое значение определения уровней адипонектина и висфатина в сыворотке крови больных РА.

Материал и методы: Под нашим наблюдением находилось 55 пациентов с достоверным диагнозом РА и 50 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Больные РА были в возрасте от 20 до 62 лет (средний возраст 57,3±1,6 лет) и был сопоставим с группой здоровых лиц (t=0,52, p>0,05). Контрольная группа состояла из 50 человек в возрасте от 22 до 48 лет, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни, и без клинических проявлений РА.

Уровни адипонектина и висфатина в сыворотке крови определялись прямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (BioVendor, cat № RD195023100 и Ray Biotech, cat № EIA-VIS-1 соответственно).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации и рекомендациями по этике биомедицинских исследований [6]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программного пакета STATISTICA (Statistica for Windows, Release 6.1, StatSoft Inc., USA). Порог статистической ошибки различных тестов был установлен на уровне 5 %.

Результаты: Отмечено снижение уровня адипонектина у 14 пациентов с РА (25,4%) и повышение уровня висфатина у 22 пациентов (40%) из 55. Уровень адипонектина у больных с РА составил 4,1±0,53 мкг/мл, что достоверно ниже показателей здоровых лиц 12,5±1,3 мкг/мл. Уровень висфатина у больных с РА составил 6,27±0,59 нг/мл, что достоверно выше показателей здоровых лиц 2,30±0,21 нг/мл, (различия достоверны p<0,001).

Достоверной корреляции между уровнями адипонектина и висфатина у пациентов с РА выявлено не было, что вероятно связано с особенностью распределения адипокинов в жировой ткани и различными механизмами регуляции их синтеза. Возможно, исследование уровней данных адипокинов у большей выборки пациентов позволит выявить определённые корреляционные связи.

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня адипонектина все пациенты с РА были разделены нами на группы: Ia группа (14 пациентов) с пониженным уровнем адипонектина в сыворотке крови (менее 0,8 мкг/мл), IIa группа (41 пациент) – с концентрацией адипонектина, сравнимой с показателями в контрольной группе (более 0,8 мкг/мл). Так же были анализированы показатели уровня висфатина по двум группам пациентов без учета уровня адипонектина в сыворотке крови. Ib группа (22 пациента) с высоким уровнем висфатина в сыворотке крови (более 5,24 нг/мл), и IIb группа (33 пациента) – с концентрацией висфатина, сравнимой с показателями в контрольной группе (менее 5,24 нг/мл). Пациенты отнесенные к Ia и/или Ib группе достоверно чаще имели более высокую степень активности по индексу DAS28 (II-III степень активности), высокий уровень антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), более выраженные рентгенологические изменения в суставах, у них чаще выявлялись эрозии и внесуставные проявления заболевания (таблица 1), а так же более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), СОЭ (таблица 2).

Таблица 1 - Клинические проявления ревматоидного артрита в зависимости от уровня адипонектина и от уровня висфатина в сыворотке крови

Клинические проявления	I a группа (N=14)	II a группа (N=41)	I b группа (N=22)	II b группа (N=33)	Досто-верность по группе a (χ^2 , p)	Досто-верность по группе b (χ^2 , p)
Серопозитивный	8 (57,1%)	16 (39%)	12 (54,5%) 10 (45,5%)	12 (36,4%) 21 (63,6%)	$\chi^2=1,393$ p=0,238	$\chi^2=1,77$ p=0,182
Серонегативный	6 (42,8%)	25 (61%)				
АЦЦП позитивный	10 (71,4%)	15 (36,6%)	14 (63,6%) 8 (36,4%)	11 (33,3%) 22 (66,6%)	$\chi^2=5,11$ p=0,023	$\chi^2=4,89$ p=0,027
АЦЦП негативный	4 (28,6%)	26 (63,4%)				
Активность болезни					$\chi^2=9,35$ p=0,009	$\chi^2=8,22$ p=0,016
1	2 (14,3%)	5 (12,2%)	1 (4,5%)	6 (18,2%) 26 (78,8%)		
2	7 (50%)	34 (82,9%)	15 (68,2%)	1 (3%)		
3	5 (35,7%)	2 (4,9%)	6 (27,3%)			
Рентгенологи-ческая стадия						

St(I)	0	2 (4,9%)	0	2 (6,1%)	$\chi^2=12,98$ $p=0,005$	$\chi^2=12,27$ $p=0,006$
St(II)	4 (28,6%)	31 (75,6%)	9 (40,9%)	26 (78,8%)		
St(III)	7 (50%)	6 (14,6%)	9 (40,9%)	4 (12,1%)		
St(IV)	3 (21,4%)	2 (4,9%)	4 (18,2%)	1 (3%)		
Функциональная недостаточность I	1 (7,2%)	8 (19,5%)	2 (9,1%)	7 (21,2%)	$\chi^2=4,15$ $p=0,12$	$\chi^2=8,88$ $p=0,012$
II	10 (71,4%)	31 (75,6%)	15 (68,2%)	0		
III	3 (21,4%)	2 (4,9%)	5 (22,7%)	0		
IV	0	0	0	0		
Эрозивный	11 (78,6%)	18 (43,9%)	17 (77,3%)	12 (36,4%)	$\chi^2=5,03$ $p=0,025$	$\chi^2=8,86$ $p=0,002$
Неэрозивный	3 (21,4%)	23 (56,1%)	5 (22,7%)	21 (63,6%)		
Суставная форма	5 (35,7%)	30 (73,2%)	9 (40,9%)	26 (78,8%)	$\chi^2=6,33$ $p=0,012$	$\chi^2=8,19$ $p=0,004$
С внесуставными проявлениями	9 (64,3%)	11 (26,8%)	13 (59,1%)	7 (21,2%)		

* Активность болезни: 1 ($2,6 < DAS28 < 3,2$), 2 ($DAS28 \geq 3,2 - 5,1$), 3 ($DAS28 > 5,2$)

Таблица 2 - Взаимосвязь между лабораторными показателями, отражающими активность ревматоидного артрита, и уровнем висфатина в сыворотке крови

Лабораторные показатели	I a группа (N=14)	II a группа (N=41)	I b группа (N=22)	II b группа (N=33)	Досто-верность по группе a (χ^2 , p)	Досто-верность по группе b (χ^2 , p)
Скорость оседания эритроцитов (M±m)	48,1±4,4	17,6±3,7	45,2±4,8	20,5±3,3	t = 5,3 p<0,001	t = 4,24 p<0,001
C-реактивный белок (M±m)	31,8±4,6	20,2±2,4	37,7±4,3	14,3±2,7	t = 2,23 p<0,05	t = 4,6 p<0,001

Выводы: Таким образом, пониженный уровень адипонектина и/или повышенный уровень висфатина в нашем исследовании чаще определялся у пациентов позитивных по АЦЦП, с высокой степенью активности РА по DAS28 (II-III степень активности) и с высоким уровнем СРБ и СОЭ, а так же у пациентов с более поздней стадией болезни (эрозивные изменения и II-IV рентгенологическая стадия поражения суставов).

В ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между концентрацией адипонектина, висфатина и тяжестью течения РА. Полученные результаты позволяют предположить наличие патогенетической связи между гормонами жировой ткани и воспалительным процессом в суставах. Определение концентрации адипонектина и висфатина в сыворотке крови пациентов с РА может повысить качество диагностики этого заболевания, уточнить прогноз течения болезни, возможно, создать новые таргетные препараты для лечения РА. Необходимо дальнейшее изучение уровней адипонектина и висфатина, в сыворотке крови у пациентов с РА и недифференцированными артритами для уточнения роли этих адипокинов в патогенезе ревматических заболеваний.

Литература

1. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. - СПб: Фолиант, 2008. - 552 с.
2. Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) / Ю. Н. Горбунова, Т. В. Попкова, Л. В. Кондратьева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 4 (51). - с. 391-396.
3. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future / E. T. Andreaskos, B. M. Foxwell, F. M. Brennan [et al.] // Cytokine Growth Factor. - 2002. - Rev. 13. - P. 299-313.
4. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD / N. Busso, M. Karababa, M. Nobile [et al.] // PLoS One. - 2008. - Vol. 3, № 5. - P. 2267.
5. Serum visfatin determination in rheumatoid arthritis / J. V. Polyakova, E. S. Simakova, B. V. Zavodovsky [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2014. - Vol. 73 (Suppls 2). - P. 886.
6. Weijer, C. Bioethics for clinicians: 10 Research ethics / C. Weijer, B. Dickens, E. M. Meslin // CMAJ. - 1997. - Vol. 156. - P. 1153-1157.

References

1. Ketlinskij, S. A. Citokiny / S. A. Ketlinskij, A. S. Simbircev. - SPb: Foliant, 2008. - 552 s.
2. Metabolicheskij sindrom pri revmatoidnom artrite: rol' adiponektina (predvaritel'nye rezultaty) / Ju. N. Gorbunova, T. V. Popkova, L. V. Kondrat'eva [i dr.] // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. - 2013. - № 4 (51). - s. 391-396.
3. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future / E. T. Andreaskos, B. M. Foxwell, F. M. Brennan [et al.] // Cytokine Growth Factor. - 2002. - Rev. 13. - P. 299-313.
4. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD / N. Busso, M. Karababa, M. Nobile [et al.] // PLoS One. - 2008. - Vol. 3, № 5. - P. 2267.
5. Serum visfatin determination in rheumatoid arthritis / J. V. Polyakova, E. S. Simakova, B. V. Zavodovsky [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2014. - Vol. 73 (Suppls 2). - P. 886.
6. Weijer, C. Bioethics for clinicians: 10 Research ethics / C. Weijer, B. Dickens, E. M. Meslin // CMAJ. - 1997. - Vol. 156. - P. 1153-1157.