

УДК: 616.72 – 002.77 – 008.9 – 08:612.11

РІВЕНЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ЛЕПТИНУ ТА АДІПОНЕКТИНУ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ

В.М. Ждан, І.П. Кайдашев, І.В. Іваницький
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Отримані нами дані свідчать, що у пацієнтів з РА, навіть без наявності МС відмічається вищий рівень адипокінів, ніж в контрольній групі. У той же час, між рівнем системного запалення та інсулінорезистентністю у хворих на РА існує статистично достовірна кореляційна залежність, що підтверджує наявність впливу системного запалення на розвиток інсулінорезистентності у пацієнтів з РА. Між рівнем інсулінорезистентності та порушеннями ліпідного обміну, товщиною комплексу інтими – медії сонних артерій, рівнем ендотеліязалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації існують кореляційні зв'язки, які підтверджують переважний вплив інсулінорезистентності на розвиток атеросклеротичних уражень судин у хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, лептин, адипонектин, запалення інсулінорезистентність, піоглітазон, аторвастатин.

Робота є фрагментом двох науково-дослідних тем: „Значення протизапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування”, номер державної реєстрації 0106U001649 та „Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому препаратами, що стимулюють рецептори, які активують проліферацію пероксисом (PPAR-γ) шляхом удосконалення критеріїв діагностики”, номер державної реєстрації № 0107U001555.

Лептин та адипонектин є сигнальними гормонами, що синтезуються зрілими адипоцитами та відіграють важливу роль у регуляції енергетичного балансу організму[10]. Біологічні ефекти лептину реалізуються в центральній нервовій системі, де він вмикає механізми блокування потреби у їжі та приймає участь у регуляції секреції аденогіпофізарних гормонів. На периферії лептин стимулює окислення жирних кислот та засвоєння глюкози тканинами [15]. Вміст адипонектину в плазмі крові негативно корелює не лише зі ступенем ожиріння, а й з важкістю діабетичної дисліпідемії, серцево-судинної патології та ступенем інсулінової резистентності. Також встановлено, що низький рівень адипонектину у периферичній крові може бути незалежним чинником ризику розвитку ЦД 2 типу [14]. Окрім участі в регуляції енергетичного обміну, адипонектин проявляє і певну протизапальну дію. Він пригнічує активність макрофагів та мієломонцитів, інгібує синтез макрофагами прозапального цитокіну TNF α . З огляду на протизапальну дію цього цитокіну та його дії як сенситизатора інсуліну можна припустити, що він відіграє певну роль у захисті організму від розвитку атеросклерозу [16].

У дослідженнях на тваринах та людях було продемонстровано, що деякі цитокіни, наприклад ФНО - α , ІЛ-1 та ІЛ-6, збільшують експресію iРНК та збільшують рівень лептину, що циркулює в крові. Крім того, відомо, що лептин модифікує Т – клітинний баланс, індукує Т – клітинну активацію, змінює продукцію цитокінів у напрямку диференціації Т хелперів 1 типу [13]. Саме такі зміни в імунній системі є характерними для хворих на ревматоїдний артрит (РА)[5]. З іншого боку, відомо, що у хворих на РА на фоні системного запалення відмічається дисліпопротеїнемія, потовщення комплексу інтими медії сонних артерій, ендотеліальна дисфункція, швидке прогресування атеросклеротичних уражень судин [2, 8], схильність до розвитку МС [11]. Відомо, що системне запалення викликає розвиток інсулінорезистентності, механізм виникнення якої обумовлений блокуванням подальшої передачі сигналу від інсулінового рецептора як за рахунок безпосереднього впливу TNF- α , ІЛ -6, вільних жирних кислот та глюкози, так і за рахунок активації серино/треонінових кіназ, зокрема кінази інгібітору NF- κ B, що, окрім розвитку інсулінорезистентності викликає активацію NF- κ B. Цей ядерний фактор транскрипції стимулює утворення багатьох прозапальних речовин, у тому числі TNF- α та ІЛ-6. Крім того, вплив цих цитокінів викликає дисбаланс у секреції

адипоцитокінів, зокрема підвищує синтез лептину, одним з ефектів якого є синтез TNF- α та IL-6 у жировій тканині. Підвищення рівня TNF- α та IL-6 викликає пригнічення синтезу адипонектину, який зменшує утворення прозапальних цитокінів та знижує інсулінорезистентність. У сучасній літературі нам не вдалось знайти однозначних даних щодо патогенетичного значення інсулінорезистентності, рівнів лептину та адипонектину у хворих на РА, їх впливу на розвиток атеросклерозу та МС і можливі шляхи корекції виявлених змін з урахуванням виявлених порушень.

Метою роботи було визначення рівня інсулінорезистентності, лептину та адипонектину плазми крові у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від наявності метаболічного синдрому та проведеного лікування.

Матеріал і методи дослідження. Нами було обстежено 127 хворих на ревматоїдний артрит (104 жінки та 21 чоловік) та 44 хворих на ІХС. Середній вік обстежених склав $47,8 \pm 2,3$ роки. Діагноз РА встановлювався у відповідності до критеріїв Американської спілки ревматологів (ACR, 1987). Для визначення критеріїв метаболічного синдрому проводили антропометричні вимірювання: вимірювали рост, вагу, об'єм талії, об'єм стегон. Розраховували індекс маси тіла за формулою: $IMT = \text{маса тіла} / \text{ріст (м)}^2$. Діагноз метаболічного синдрому встановлювали згідно критеріїв ВООЗ 1998 р., критеріїв АТР III (Adult Treatment Panel III) 2001р., критеріїв метаболічного синдрому Міжнародної діабетичної федерації (IDF), 2005 рік.

Контрольну групу склали 27 практично здорових осіб - 21 жінка і 6 чоловіків із середнім віком $44,2 \pm 1,3$ роки. Критеріями виключення були важка супутня патологія, гострі або загострення хронічних захворювань. Усі пацієнти одержували стандартну терапію - метотрексат 7,5-15 мг/тиждень або лефлуномід у дозі 20 мг/добу у поєднанні із метилпреднізолоном 4-8 мг/добу і/або нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (диклофенак 75 мг/добу). Проводилась оцінка стану компенсаторно-приспосувальних процесів організму. Рівень ліпопероксидації оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА), для вивчення антиоксидантного стану визначали активність каталази та вміст церулоплазміну [3]. Вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), загальних ліпідів в сироватці крові визначали за стандартними методиками з використанням реактивів фірми "Lahema".

Рівень С реактивного білку, С – пептиду, лептину, адипонектину визначався методом ELISA. Рівень IP та функцію β клітин підшлункової залози розраховували за моделлю HOMA 2 з використанням рівня С пептиду за допомогою програми HOMA 2 Calculator версії 2.2.2., яка є високочутливим і достовірним сучасним методом визначення інсулінорезистентності [17].

Ультразвукові дослідження (УЗД) судин виконувались на апараті Mindray DP 6600. Вивчали ендотелій-залежну (ЕЗВД) і ендотелій-незалежну вазодилатацію (ЕНВД) плечової артерії в умовах реактивної гіперемії, викликаній манжеточною оклюзією плечової артерії арифметичної величини (М) і середньої квадратичної помилки результату (m). Вірогідність різниці між показниками, які порівнювались, визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для аналізу кореляційних зв'язків використовували метод Пірсона.

У випадку відсутності нормального розподілу досліджуваних даних центральні тенденції та дисперсії досліджуваних ознак описували за допомогою медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (25 та 75 центилі). Для подальшого дослідження використовували критерії Манна – Уїтні, Вальда – Вольфовіца, Колмогорова – Смірнова, для аналізу кореляції використовували методи Спірмена та Кендалла. Статистично значимими вважались відмінності на рівні $p < 0,05$ [1].

При розрахунку моделі IP HOMA 2, де у відсотках відображається активність β – клітин підшлункової залози (HOMA 2 %B), чутливість тканин до інсуліну (HOMA 2 %S) та рівень інсулінорезистентності (HOMA 2 %IR), нами були отримані наступні результати: [12], оцінювали показник дисфункції [7]. Для визначали товщину комплексу інтими – медії (IM) загальної сонної артерії (ЗСА) загальноприйнятими методами [9]. Для комп'ютерної статистичної обробки даних використовували табличний редактор "Microsoft Excel" та програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 2006 року.

Для аналізу нормальності розподілу отриманих даних використовували критерії Ліллієфорса та Шапіро – Уїлка. Для визначення нормальності використовували рівень $p < 0,05$. У випадку нормального розподілу даних обчислювали значення середньої.

Таблиця 1

Інсулінорезистентність за даними моделі HOMA 2 у хворих на РА, РА та МС та хворих на ІХС

	Хворі на РА	Хворі на РА з МС	Хворі на ІХС	Контрольна група
HOMA2 % B	156,95±7,21	224,62±8,15	156,03±7,54	113,6±9,25
HOMA2 % S	85,89±6,31	54,06±6,39	82,09±5,02	160,85±9,88
HOMA2 IR	1,39±0,02	2,39±0,06	1,93±0,08	0,71±0,09
C пептид, нг/мл	1,97±0,07	3,34±0,03	2,68±0,08	1,03±0,09

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень IP у хворих на РА, РА та МС, ІХС був достовірно вищим, ніж у контрольній групі. Найвищий рівень IP відмічався в групі пацієнтів з РА та МС і був достовірно вищим, ніж в групі хворих на РА та групі хворих на МС. У той же час, показники чутливості периферійних тканин до інсуліну (HOMA2 % S) та активності β – клітин підшлункової залози (HOMA 2 %B) не мали статистично значимої відмінності між групами хворих на РА та хворих на ІХС і достовірно ($p<0,01$) відрізнялись від аналогічних показників хворих на РА та МС.

У хворих на РА з МС відмічалась позитивна кореляція між рівнем HOMA2 IP та рівнем СРБ ($r=0,67$, $p<0,05$), рівнем IP та рівнем лептину ($r=0,34$, $p<0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалась і в групі пацієнтів з РА ($r=0,65$, $p<0,05$; $r=0,32$, $p<0,05$ відповідно) та у хворих на ІХС ($r=0,53$, $p<0,05$; $r=0,31$, $p<0,05$ відповідно). Таким чином, рівень IP як пацієнтів з РА, так і у пацієнтів з ІХС прямо пов'язаний із рівнем системного запального процесу.

При дослідженні зв'язку рівня інсулінорезистентності з отриманим лікуванням були виявлені наступні результати (рис.1, 2).

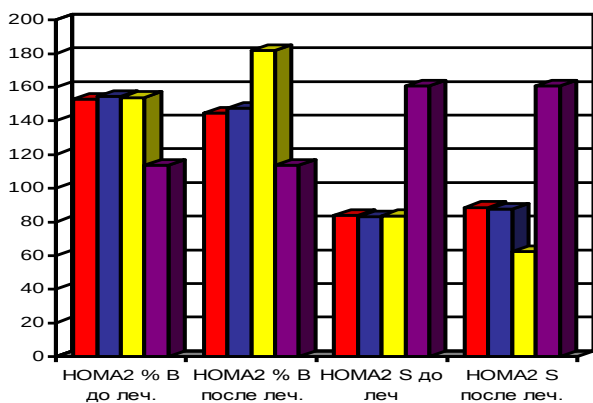


Рис.1 Показники активності β -клітин підшлункової залози (HOMA2 % B) та чутливості периферійних тканин (HOMA2 % S) в залежності від отриманого базисного лікування.

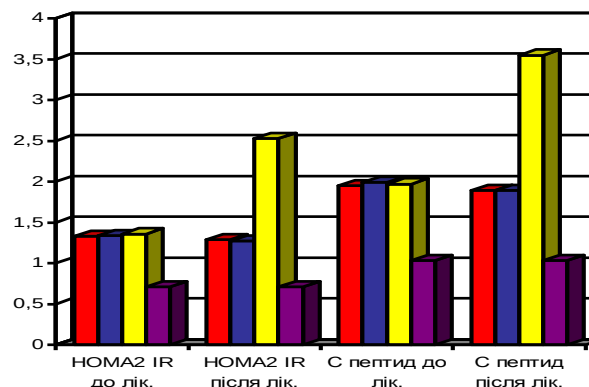


Рис.2 Показники інсулінорезистентності (HOMA2 IR) та рівень С пептиду в залежності від отриманого базисного лікування.

Таким чином, у пацієнтів з РА після піврічного курсу базисної терапії метотрексатом або лефлуномідом відмічалась недостовірна ($p>0,05$) тенденція до зниження рівня інсулінорезистентності, підвищення рівня чутливості периферійних тканин до інсуліну, зниження рівня активності β – клітин підшлункової залози. Достовірних відмінностей між показниками групи метотрексату та показниками групи лефлуноміду виявлено не було. У той же час, відмічалось достовірне ($p<0,05$) підвищення IP, активності β – клітин підшлункової залози, зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну в групі пацієнтів, які не отримували базисного лікування. Відмінність цієї групи після піврічного лікування від груп пацієнтів, які отримували базисну терапію, була достовірною по усім показникам.

З отриманих даних можна зробити висновок, що базисна терапія стабілізує прогресування IP у пацієнтів на РА. У той же час, рівень IP не залежить від використання лефлуноміду або метотрексату.

При аналізі змін IP у хворих на РА під впливом терапії аторвастатином були отримані наступні результати (рис. 3). Відмічалось достовірне ($p<0,05$) зниження рівня IP, підвищення чутливості периферійних тканин до інсуліну, зниження рівня активності β – клітин підшлункової залози у пацієнтів після піврічної терапії аторвастатином. У той же час, відмічалось достовірне підвищення рівня IP, активності β – клітин підшлункової залози, зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну у пацієнтів, які не отримували

аторвастатин. Зниження ІР під впливом терапії аторвастатином, опосередковано зниженням рівня ліпідів плазми крові. Можливо, що зниження концентрації вільних жирних кислот та ТГ призводить до підвищення споживання та окислення глюкози периферійними тканинами.

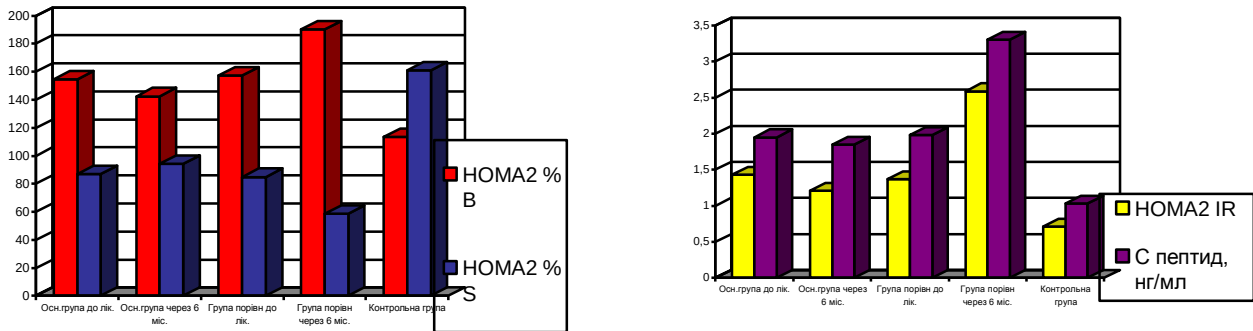


Рис.3. Динаміка показників активності β-клітин підшлункової залози (HOMA2 % B), чутливості периферійних тканин (HOMA2 % S) (верхній графік) та показників інсулінорезистентності (HOMA2 IR) та рівня С пептиду при терапії аторвастатином (нижній графік).

На сьогоднішній день вважається, що гіперліпідемія поряд із системним запаленням є основним чинником розвитку ІР [6]. При дослідженні впливу піоглітазону на перебіг ІР у хворих на РА були отримані такі результати (рис.4).

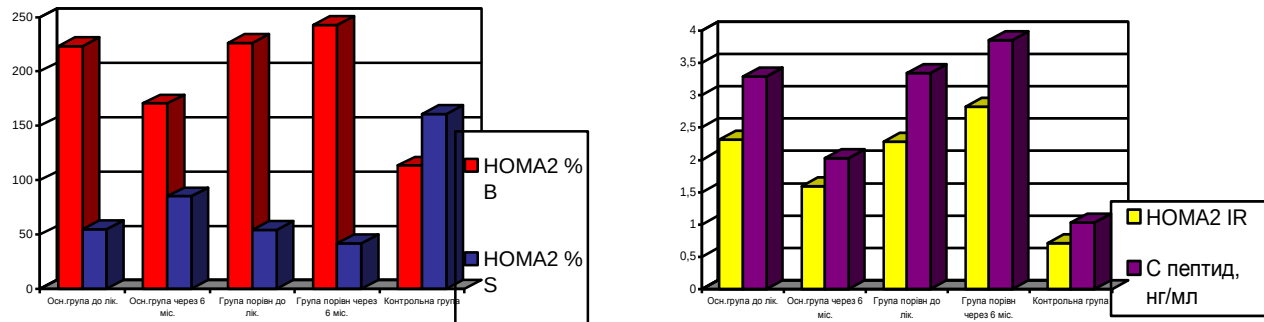


Рис.4. Динаміка показників активності β-клітин підшлункової залози (HOMA2 % B), чутливості периферійних тканин (HOMA2 % S) (верхній графік) та показників інсулінорезистентності (HOMA2 IR) та рівня С пептиду при терапії піоглітазоном (нижній графік).

При піврічній терапії піоглітазоном у хворих на РА з МС відмічалось достовірне зниження рівня ІР, підвищення рівня чутливості периферичних тканин до інсуліну, зниження рівня активності β – клітин підшлункової залози. У той же час, відмічалось достовірне підвищення рівня ІР, активності β – клітин підшлункової залози, зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну у пацієнтів, які не отримували піоглітазон.

З метою визначення можливості прогнозування розвитку ІР та МС у повсякденній практиці без визначення рівня С пептиду або інсуліну нами були використані опитувальники FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) та тест-опитувальник Американської діабетичної асоціації (ADA).

Таблиця 2

Ймовірність розвитку ЦД 2 типу у хворих на РА, РА та МС та хворих на ІХС за даними опитувальників FINDRISK та ADA

	Хворі на РА	Хворі на РА з МС	Хворі на ІХС	Контрольна група
FINDRISK (max.= 26)	6,86±0,83	13,33±0,75	7,24±0,99	5,37±0,89
ADA(max.= 27)	7,23±0,94	11,22±1,12	8,24±0,68	2,71±0,56

Не зважаючи на достовірну різницю показників між обстеженими групами, кореляційний зв'язок між рівнем ІР та даними FINDRISK та ADA був відсутній в групі хворих на РА та МС ($r=0,01$, $p<0,05$) та ($r=0,03$, $p<0,05$) відповідно, та в групі хворих на РА ($r=0,04$, $p<0,05$) та ($r=0,02$, $p<0,05$) відповідно. У той же час, в групі хворих на ІХС відмічався позитивний зв'язок між ІР та даними як опитувальника FINDRISK ($r=0,32$, $p<0,05$) так і ADA ($r=0,35$, $p<0,05$).

З метою визначення впливу об'єму жирової тканини на розвиток ІР, ми обраховували індекс Кетле (ІМТ), відношення об'єму талії до об'єму стегон, вираховували масу загальної жирової тканини (ЗЖТ) та вісцеральної жирової тканини (ВЖТ).

Таблиця 3

**Розподіл жирової тканини у хворих на РА,
РА та МС та хворих на ІХС**

	Хворі на РА	Хворі на РА з МС	Хворі на ІХС	Контрольна група
ІМТ, кг/м ²	24,5±0,64	30,53±0,76	25,7±0,87	23,49±0,55
ОТ/ОС	0,86±0,04	1,03±0,01	0,95±0,07	0,81±0,04
ЗЖТ, кг	12,89±0,76	27,59±1,66	17,24±0,89	11,52±0,57
ВЖТ, кг	6,78±0,49	11,46±0,56	8,21±0,75	7,78±0,66

Відмічалась кореляція між рівнем ІМТ та ІР, яка склала $r=0,37$ при $p<0,05$. Відмічався зв'язок між ІР та масою загальної жирової тканини ($r=0,44$, $p<0,05$), між ІР та масою вісцеральної жирової тканини ($r=0,49$, $p<0,05$). Зв'язок між співвідношенням ОТ/ОС та ІР склав $r=0,33$ ($p<0,05$).

Таблиця 4

Рівень лептину та адипонектину у хворих на РА, РА та МС та хворих на ІХС

	Хворі на РА	Хворі на РА з МС	Хворі на ІХС	Контрольна група
Лептин нг/мл	6,65±1,6	12,57±3,38	13,81±1,65	4,58±1,47
Адипонектин мкг/мл	20,91±1,02	25,42±1,81	29,56±1,34	11,05±2,13

Відмічалась достовірна ($p<0,01$) різниця між рівнем лептину в групах РА та РА з МС. У той же час, різниця між рівнем лептину в групах РА з МС та групі хворих на ІХС не була статистично значимою ($p>0,05$). Різниця між показниками адипонектину в групах хворих на РА, РА з МС та групі хворих на ІХС була статистично достовірною ($p<0,05$). Особливу зацікавленість викликає підвищений рівень лептину та адипонектину у групі хворих на ІХС, у порівнянні з групою пацієнтів з РА та МС, оскільки як ІМТ, так і рівень вісцеральної та загальної жирової тканини вищий у групі хворих на РА з МС.

Таблиця 5

**Динаміка рівнів лептину та адипонектину у хворих на РА при призначенні
аторвастатину**

	Основна група		Група порівняння		Контрольна група
	Початкові показники	Через 6 міс	Початкові показники	Через 6 міс	
Лептин нг/мл	6,43±1,31	4,42±1,22 ^{*1,2,3}	6,54±1,08	6,65±3,65	4,58±1,47
Адипонектин мкг/мл	21,31±3,21	26,45±3,64 ^{*1,2,3}	20,86±2,11	19,35±3,27	11,05±2,13

Примітки: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; ^{*1} - при порівнянні з початковими показниками, ^{*2} - при порівнянні з групою порівняння, ^{*3} - при порівнянні з контрольною групою.

При терапії аторвастатином, відмічалось достовірне ($p<0,05$) зниження рівня лептину та підвищення рівня адипонектину в основній групі, яка отримувала аторвастатин (рис.5).

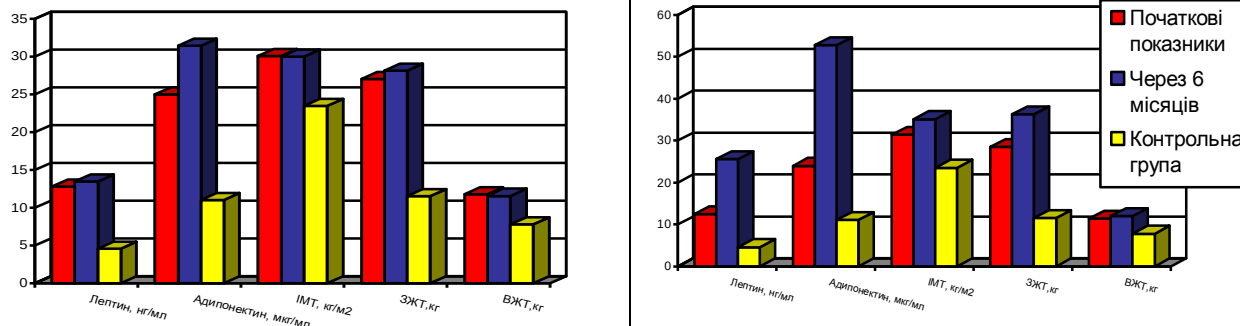


Рис.5. Динаміка рівнів лептину та адипонектину, ІМТ, ЗЖТ та ВЖТ у хворих на РА з МС при призначенні піоглітазону. Зліва показники контрольної групи, справа – основної.

При лікуванні піоглітазоном достовірно ($p<0,01$) підвищувався рівень лептину, адипонектину у порівнянні як з початковими даними, так і з групою порівняння. Одночасно відмічалось достовірне ($p<0,01$) підвищення ІМТ в групі хворих, які отримували піоглітазон, при чому за рахунок підшкірного жиру, у той час як рівень вісцерального жиру залишався без

змін. Саме за рахунок збільшення маси периферичного жиру внаслідок активації рецепторів PPAR γ [4], можна пояснити збільшення рівня лептину та адипонектину у цих пацієнтів.

Під час проведення кореляційного аналізу було виявлено, що рівень лептину у хворих на РА з МС мав позитивну кореляцію з рівнем СРБ ($r = 0,41$; $p < 0,05$). У той же час, рівень СРБ мав негативний зв'язок із рівнем адипонектину ($r = -0,45$; $p < 0,05$), що свідчить про вплив активності запалення на розвиток порушень обміну гормонів жирової тканини, як компонента МС у хворих на РА. Рівень С реактивного білку у хворих на РА з МС мав позитивну кореляцію з масою вісцеральної жирової тканини ($r = 0,42$; $p < 0,05$) та відношенням об'єму талії до об'єму стегон ($r = 0,54$; $p < 0,05$), у той же час не відмічалось зв'язку з ІМТ ($r = 0,05$; $p = 0,76$), що свідчить про значну роль абдомінального ожиріння в розвитку запалення у таких хворих.

Також відмічався позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину та масою вісцеральної жирової тканини, співвідношенням ОТ/ОС та ІМТ ($r = 0,87$ $p < 0,05$; та $r = 0,75$; $p < 0,05$ та $r = 0,71$, $p < 0,05$ відповідно). У той же час рівень адипонектину при кореляції з масою вісцеральної жирової тканини та ІМТ хоча і мав негативну направленість, мав низьку статистичну значимість ($r = -0,25$; $p = 1,67$ та $r = -0,18$; $p = 1,52$), що, враховуючи негативний зв'язок з рівнем С реактивного білку свідчить про пригнічення синтезу адипонектину при високій активності запального процесу у хворих на РА з МС. Зв'язок між рівнем лептину та рівнем адипонектину не відмічався ($r = -0,03$; $p = 0,9$), що вказує на більший вплив запалення на пригнічення синтезу адипонектину, ніж лептину. Таким чином, висока активність запалення у хворих на РА патогенетично пов'язана з розвитком МС у цих хворих.

Відмічався позитивний зв'язок між товщиною КІМ ЗСА та рівнем С пептиду ($r = 0,51$; $p = 0,02$) і негативний зв'язок між товщиною КІМ ЗСА та рівнем адипонектину ($r = -0,47$; $p = 0,01$). Відмічався негативний зв'язок низької сили між рівнем лептину, С пептиду та ЕЗВД ($r = -0,27$; $p = 0,01$; $r = -0,22$; $p = 0,02$ відповідно) та позитивний зв'язок між рівнем адипонектину та ЕЗВД ($r = 0,52$; $p = 0,01$).

Висновок

У пацієнтів з РА, навіть без наявності МС відмічається на 31,1% вищий рівень лептину та на 47,15% вищий рівень адипонектину, ніж в контрольній групі, не зважаючи на 12,9% вищий рівень вісцеральної жирової тканини у групі здорових. У той же час, у пацієнтів з РА та МС рівень лептину у 1,89 рази, а у пацієнтів з ІХС у 2,08 рази вищий, ніж у пацієнтів з РА та у 2,74 рази і у 3,02 рази відповідно вищий, ніж показники контрольної групи. Рівень адипонектину у пацієнтів з РА та МС у 17,74%, а у пацієнтів з ІХС на 29,26% вищий, ніж у пацієнтів з РА та у 2,3 рази і у 2,68 рази відповідно вищий, ніж показники контрольної групи. Враховуючи кореляцію цих показників з рівнем інсулінорезистентності, це свідчить о виникненні резистентності до ендогенно секретуюмих лептину та адипонектину у пацієнтів з вираженою інсулінорезистентністю. У той же час, між рівнем системного запалення та інсулінорезистентністю у хворих на ревматоїдний артрит існує статистично достовірна кореляційна залежність ($r = 0,65$, $p < 0,05$ для групи РА та $r = 0,67$, $p < 0,05$ для групи РА та МС), що підтверджує наявність впливу системного запалення на розвиток інсулінорезистентності у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Між рівнем інсулінорезистентності та порушеннями ліпідного обміну, (коефіцієнтом атерогенності і рівнем НОМА2 ІР ($r = 0,48$ $p < 0,05$)) ПОЛ (рівнем МДА, % приросту МДА та НОМА2 ІР, $r = 0,44$ $p < 0,05$ та $r = 0,36$ $p < 0,05$ відповідно), товщиною комплексу інтими – медії сонних артерій, рівнем ендотелій-залежної та ендотелійнезалежної вазодилатації (НОМА2 ІР та ТІМ ЗСА, $r = 0,47$, $p < 0,05$, НОМА2 ІР та ЕЗВД $r = -0,45$, $p < 0,05$, НОМА ІР та ЕНВД $r = -0,42$, $p < 0,05$.) існують кореляційні зв'язки, які підтверджують переважний вплив інсулінорезистентності на розвиток атеросклеротичних уражень судин у хворих на РА. Отримані дані дозволяють проводити адекватну терапію хворих на РА та попереджувати розвиток атеросклеротичних уражень у цієї групи хворих.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку. Необхідним є подальше вивчення особливостей обміну адипоцитокінів у хворих на РА та їх впливу на перебіг атеросклеротичного процесу.

Література

1. Гланц С. Медико – біологіческая статистика. / Стентон Гланц ; [пер. з англ]. – М.: Практика, 1998. – 459с.
2. Іваницький І.В. Ендотеліальна дисфункція та зміни комплексу інтима – медія сонних артерій у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від тривалості та активності перебігу захворювання та

- наявності факторів загального серцево – судинного ризику / І.В. Іваницький // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2003. – Т.8. №3. – С.90 – 94.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико – биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. / Камышников В.С. – М.:МЕДпресс – информ, 2004. – 920 с.
4. Компендиум 2008 — лекарственные препараты: [Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.] – К.: МОРИОН, 2008. – 2270с.
5. Ревматичні хвороби та синдроми. [Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І.] – К.: «Книга плюс», 2006. – 680с.
6. Талаева Т.В. Механизмы развития и роль инсулинорезистентности в кардиальной патологии; возможности фармакологической коррекции/ Т.В.Талаева, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал – 2006 - №2. – С.116 – 122.
7. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. / Д.А.Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиология. - 2000. - №6. - С.14-17
8. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. / S. Hannawi, B. Haluska, T.H. Marwick [et al.] // Arthritis Res. Ther. - 2007. - №9. – P.116.
9. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B – mode ultrasound. ARIC Investigators. / G.Haward, A.R.Sharrett, G.Heiss [et al.] // Stroke. – 1993. - №24. - P.1297 – 1304.
- 10.Chardonens L. Modulation of human cytotrophoblastic leptin secretion by interleukin-1(alpha) and 17(beta)-oestradiol and its effect on HCG secretion / L. Chardonens, P. Cameo, M. Aubert.// Mol. Hum. Reprod. – 1999. - №5. - P.1077 - 1082.
- 11.Dessein P.H. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P.H. Dessein, M. Tobias, M.G. Veller // J. Rheumatol. – 2006. - №12. – P.2425-2432.
- 12.Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis./ D.S.Celermajer, K.E.Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet. - 1992. - № 340. – P. 1111-1115.
- 13.Faggioni R. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. / R. Faggioni // FASEB J. - 2001. - №15. – P.2565–2571.
- 14.Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease / Y.Matsuzawa // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. - 2006. - №3. – P. 35–42.
- 15.North K.E. Genetic and environmental contributions to cardiovascular disease risk in American Indians: the Strong Heart Family Study./ K.E. North, R.R. Fabsitz // Am. J. Epidemiol. – 2003. – № 7. – P. 303–314.
- 16.Tilg H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. / H.Tilg // Nature Rev Immunol. - 2006. - №6. – P. 772–783.
- 17.Wallace T.M. Use and Abuse of HOMA Modeling / T.M.Wallace, J.C.Levy, D.R. Matthews // Diabetes Care. - 2004. - №6. – P.1487-1495.

Резюме

УРОВЕНЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ТЕРАПИИ **Ждан В.М., Кайдашев И.П., Иваницкий И.В.**

Полученные нами данные свидетельствуют, что у пациентов с РА, даже без наличия МС отмечается более высокий уровень адипокинов, чем в контрольной группе. В то же время, между уровнем системного воспаления и инсулинорезистентностью у пациентов с РА существует статистически достоверная корреляция, что подтверждает наличие влияния системного воспаления на развитие инсулинорезистентности у пациентов с РА. Между уровнем ИР, нарушениями липидного обмена, толщиной комплекса интима – медиа сонных артерий, уровнем вазодилатации существуют корреляционные связи, которые подтверждают преимущественное влияние инсулинорезистентности на развитие атеросклеротических поражений у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лептин, адипонектин, воспаление, инсулинорезистентность, пиоглинтан, аторвастатин.

INSULIN RESISTANCE, LEPTIN AND ADIPONEKTIN LEVELS AT PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON THE PRESENCE OF THERAPY

Zhdan V.M., Kaydashev I.P., Ivanickiy I.V.

We got information that testify patients with RA, even without a presence MN more high level of adipokins is marked, what in a control group. At the same time, between the level of system inflammation and insulinresistention patients with RA have reliable korrelation dependence statistically. It confirms the presence of influence of system inflammation on development of insulinresistention for patients with RA. Between the level of IR, violations of lipid exchange, by the thickness of complex of intima - media of carotids, vasodilatations are cross-correlation connections. It confirms primary influence of insulinresistention on development of atherosclerotic defeats for patients with RA.

Key words: rheumatoid artrit, leptin, adiponectin, inflammation, insulin resistance, pioglitazon, atorvastatin.