

Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты)

Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, Л.В. Кондратьева,
Д.С. Новикова, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Юлия Николаевна Горбунова
yulia0205@yandex.ru

Contact: Yulia Nikolaevna Gorbunova
yulia0205@yandex.ru

Поступила 15.07.13

Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками метаболического синдрома (МС), заключается в сочетании традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что в значительной степени ускоряет развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Показано, что частота выявления МС у пациентов с ревматоидным артритом (РА) выше, чем в контроле, независимо от критериев диагностики МС. В настоящее время имеются противоречивые данные о роли адипокинов при РА.

Цель исследования – определить частоту МС и его компонентов у пациентов с РА; взаимосвязь уровня адипонектина (адипонектина) с компонентами МС в зависимости от длительности РА.

Материал и методы. В исследование включено 69 пациентов с РА, разделенных на две группы: первая (n=34) – пациенты с ранней (<2 лет) и вторая (n=35) – с поздней (≥2 лет) клиническими стадиями РА.

Результаты. МС встречался у 12 (17,4%) из 69 пациентов с РА. Центральная (абдоминальная) тип ожирения наблюдался у 37 (53,6%) больных, повышение артериального давления – у 29 (42%), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – у 20 (29%), гипергликемия – у 11 (15,9%), гипертриглицеридемия – у 10 (14,5%) пациентов с РА. В зависимости от наличия или отсутствия МС пациенты разделены на 2 группы: I – с МС (n=12); II – без МС (n=57). Длительность болезни пациентов с РА и МС была меньше, а активность заболевания по индексам DAS28 и CDAI выше, чем у пациентов без МС: 15,4 [7; 24] мес против 51,8 [6; 72] мес; DAS28 – 5,8 [4,9; 6,7] балла против 5,1 [4,5; 5,8] балла, CDAI – 34,8 [21,8; 41,4] балла против 24,2 [18; 31] балла соответственно (p<0,05 во всех случаях). Сывороточный уровень адипонектина был ниже: 13,1 [5,7; 10,7] нг/мл против 20,6 [6,9; 30,9] нг/мл у больных РА и МС, по сравнению с пациентами без МС, но достоверных различий получено не было. У больных с ранним РА частота МС была в 2 раза выше по сравнению с пациентами с поздним РА, однако различия были статистически не достоверны (p=0,1). Компоненты МС с одинаковой частотой встречались при ранней и поздней стадиях РА. В группе пациентов с ранним РА отмечена корреляционная связь между индексом SDAI (r=-0,34), ИМТ (r=-0,41), уровнем ХС ЛПВП (r=0,33), СОЭ (r=-0,35) и концентрацией адипонектина. В группе больных с длительностью РА >2 лет взаимосвязи между адипокинами, маркерами активности и метаболическими нарушениями не обнаружено.

Выводы. Предварительные результаты свидетельствуют о высокой частоте МС у пациентов с ранним РА, имеющих высокую активность заболевания, не получающих базисную противовоспалительную терапию, определяя, таким образом, высокий риск развития ССО уже в дебюте заболевания. Роль адипонектина в развитии МС, ССО при ревматических заболеваниях остается нерешенной, что является предметом дальнейших исследований. Возможно, нормализация концентрации адипонектина может способствовать снижению частоты ССЗ и смертности от ССО, обусловленных атеросклерозом, уменьшению распространенности МС и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический синдром, ревматоидный артрит, адипонектин, сердечно-сосудистые осложнения.

METABOLIC SYNDROME IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ROLE OF ADIPONECTIN (PRELIMINARY RESULTS) Yu.N. Gorbunova, T.V. Popkova, L.V. Kondratyeva, D.S. Novikova, E.N. Aleksandrova, M.V. Cherkasova, E.L. Nasonov

The clinical value of the disorders and diseases integrated within the metabolic syndrome (MS) is in the combination of traditional risk factors for cardiovascular diseases (CVD), which significantly accelerates the development of cardiovascular events (CVEs). The detection rate for MS in patients with rheumatoid arthritis (RA) is shown to be higher than in the controls regardless of the diagnostic criteria for MS. At present, there are confusing data on the role of adipokins in RA.

Objective: to determine the rate of MS and its components in RA patients and the association of the level of adipokins (adiponectin) with the components of MS in relation to the duration of RA.

Subjects and methods: The investigation enrolled 69 RA patients divided into two groups: 1) 34 patients with early-stage (<2-year) RA and 2) 35 patients with end-stage (≥2-year) RA.

Results. MS occurred in 12 (17.4%) of the 69 patients with RA. There was central (abdominal) obesity in 37 (53.6%) patients with RA, hypertension in 29 (42%), low high-density cholesterol levels in 20 (29%), hyperglycemia in 11 (15.9%), and hypertriglyceridemia in 10 (14.5%). According to the presence or absence of MS, the patients were divided into 2 groups: 1) 12 patients with MS; 2) 57 without MS. In the patients with RA and MS, the duration of the disease was shorter; DAS28 and CDAI were higher than in those without MS: 15.4 [7; 24] months versus 51.8 [6; 72] months; DAS28 was 5.8 [4.9; 6.7] scores versus 5.1 [4.5; 5.8] scores; CDAI: 34.8 [21.8; 41.4] scores versus 24.2 [18; 31] scores, respectively (p < 0.05 in all cases). The serum level of adiponectin was lower: 13.1 [5.7; 10.7] ng/ml versus 20.6 [6.9; 30.9] ng/ml in the patients with RA and MS as compared to those without MS; but there were no significant differences. In the patients with early-end RA, the rate of MS was twice higher than that in those with end-stage RA; however, the differences were statistically insignificant (p = 0.1). The components of MS were encountered with the same frequency in early- and end-stage RA. The early RA group showed a correlation between SDAI (r = -0.34), body mass index (r = -0.41), high-density lipoprotein cholesterol (r = 0.33), erythrocyte sedimentation rate (r = -0.35), and adiponectin. The >2-year RA group displayed no relationship between adipokins, activity markers, and metabolic disturbances.

Conclusion. The preliminary results suggest the high rate of MS in patients with a high level of early RA disease activity untreated with disease-modifying antirheumatic drugs, thus determining the high risk of CVEs just at disease onset. The role of adiponectin in the development of MS, CVEs in rheumatic diseases remains to be solved, which is the subject of further investigations. It is possible that normalization of adiponectin concentrations may promote reductions in the incidence of CVD, mortality rates due to atherosclerosis-induced CVEs, and the prevalence of MS and insulin resistance.

Key words: metabolic syndrome, rheumatoid arthritis, adiponectin, cardiovascular events.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Важной проблемой современной ревматологии является изучение преждевременного развития атеросклероза и связанной с ним сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов. Сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда и инсульт) — самые частые причины преждевременной летальности при воспалительных РЗ [2]. Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) обусловлено кардиоваскулярными факторами, аутоиммунным воспалением и терапией, применяемой при РА. При проведении скрининга кардиоваскулярных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА наиболее часто встречаются дислипидемия, повышение индекса массы тела (ИМТ), гипергликемия, артериальная гипертензия. Все перечисленные нарушения относятся к числу компонентов метаболического синдрома (МС).

Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками МС, заключается в их сочетании, что в значительной степени ускоряет развитие ССО [3]. Показано, что частота выявления МС у пациентов с РА выше, чем в контроле, и независимо от критериев диагностики составляет 42–44% [4, 5].

Одним из компонентов МС является абдоминальное ожирение. В настоящее время жировая ткань рассматривается как высокоактивный эндокринный орган, который продуцирует ряд биологически активных молекул, называемых адипокинами. Адипоциты (клетки жировой ткани) экспрессируют множество гормональных факторов, также называемых адипоцитокинами или адипокинами, включая

лептин, резистин, фактор некроза опухоли α (ФНО α), адипонектин и др. Известно более 50 адипокинов, гетерогенных по структуре и выполняемым функциям [6–8]. Имея паракринный, аутокринный и эндокринный механизмы действия, адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др. [9]. Среди них наиболее изучены свойства адипонектина, который обладает противоположными эффектами относительно чувствительности периферических тканей к инсулину, регуляции функции эндотелия и активности системного воспаления [9–12].

Адипонектин — белок, который продуцируется адипоцитами и составляет 0,01% от общего белка плазмы. В результате снижения секреции и активности ФНО α , интерлейкин 6 (ИЛ6), а также индукции ИЛ10 и ИЛ1 адипонектин оказывает противовоспалительное действие. Показано [13], что концентрации адипонектина в плазме снижены у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению с таковой в контрольной группе, соответствующей по ИМТ и возрасту. Аналогичные данные продемонстрированы в работе [14]. Авторы показали, что пациенты с острым коронарным синдромом имеют более низкие концентрации адипонектина в плазме крови, чем больные со стабильной ИБС.

В настоящее время имеются противоречивые данные о роли адипокинов при РА. По данным зарубежных авторов, уровень адипонектина в сыворотке при РА увеличен, по сравнению с пациентами, страдающими остеоартрозом (ОА), и со здоровыми донорами [15]. Имеются данные о повышении концентрации данного адипокина у больных с эрозивной стадией РА. В то же время существуют сведения о том, что у больных РА уровень данного адипокина был ниже или схож со здоровыми донорами [16].

Цель исследования — определить частоту МС и его компонентов у пациентов с РА; взаимосвязь уровня адипокина (адипонектина) с компонентами МС в зависимости от длительности РА.

Материал и методы

В исследование включено 69 пациентов с РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство больных (73,9%) составили женщины, среднего возраста — 57 [46; 64] лет, с длительностью заболевания 24 [6; 72] мес, серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с высокой активностью воспалительного процесса, II рентгенологической стадией, II функциональным классом. МТ принимали 35 (50,7%) пациентов (средняя доза 10 [10; 15] мг/нед), длительность терапии у пациентов с ранним РА составляла 4 [0; 8] мес, с поздним РА — 20,2 [4; 38] мес; ГК получали 20 (29%) пациентов с длительностью заболевания >2 лет (средняя доза 4 [2,2; 8] мг/сут), средняя длительность приема 19,5 [0; 34] мес. Активность заболевания определяли по индексам DAS28, SDAI и CDAI [17, 18].

В зависимости от длительности РА больные разделены на две группы: первая (n=34) — пациенты с ранней (длительность болезни <2 лет) и вторая (n=35) — с поздней (≥ 2 лет) клиническими стадиями РА. Больные двух групп достоверно различались по индексу DAS28: 5,6 [5,1; 6,3] против 4,8 [3,9; 5,9] (p=0,004); уровню СРБ: 40,7 [12,8;

Таблица 1 Общая характеристика больных РА (n=69)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	57 [46; 64]
Пол, м/ж, n (%)	18 (26,1)/ 51 (73,9)
Длительность заболевания, мес*	24 [6; 72]
Стадия РА (ранний/поздний), n	27/42
Рентгенологическая стадия I/II/III/IV, n (%)	3 (4,3)/43 (62,3)/ 18 (26,1)/5 (7,3)
Функциональный класс I/II/III, n (%)	10 (14,5)/54 (78,3)/5 (7,2)
DAS28, баллы*	5,32 [4,63; 5,88]
Активность по DAS28, n (%):	
низкая (2,6–3,2)	3 (4,3)
средняя (3,2–5,1)	28 (40,6)
высокая (>5,1)	38 (55,1)
IgM РФ, МЕ/мл, уровень*	137 [28,3; 237]
АЦЦП, Ед/мл, уровень*	155,6 [47,2; 200]
Компоненты МС, n (%):	
абдоминальное ожирение	37 (53,6)
гипергликемия	11 (15,9)
ГТГ	10 (14,5)
сниженный уровень ХС ЛПВП	20 (29)
повышение АД	29 (42)
Терапия, n (%):	
ГК	20 (29)
МТ	35 (50,7)

Примечание.* — указаны медиана [25-й; 75-й перцентили]. ГТГ — гипертриглицеридемия, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, АД — артериальное давления, ГК — глюкокортикоиды, МТ — метотрексат.

48,1] мг/л против 20,7 [4,2; 31,8] мг/л ($p=0,02$) и АЦЦП 238,8 [84,0; 411,5] Ед/мл против 123,1 [40,3; 200] Ед/мл ($p=0,002$) (табл. 2).

Для диагностики МС использовали критерии АТР III 2001 г. [19]: объем талии (ОТ) >88 см, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., ГТГ – повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение концентрации ХС ЛПВП $<1,3$ ммоль/л, увеличение уровня глюкозы натощак $>6,1$ ммоль/л. Согласно этим критериям диагноз МС устанавливали при наличии трех и более признаков.

Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунофелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП определяли иммуноферментным методом (ИФМ) с помощью коммерческих наборов Axis Shield Diagnostics (Великобритания). Концентрацию адипонектина определяли иммуноферментным анализом ELISA (Human Adiponectin, Bio Vendor, Brno, Чехия). Нормальный диапазон для адипонектина составил 9,5–13,2 нг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализов. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

МС встречался у 12 (17,4%) из 69 пациентов с РА. Частота компонентов МС: центральный (абдоминальный) тип ожирения наблюдался у 37 (53,6%) больных, повышение АД – у 29 (42%), низкий уровень ХС ЛПВП – у 20 (29%), гипергликемия – у 11 (15,9%), ГТУ – у 10 (14,5%) пациентов с РА.

В зависимости от наличия или отсутствия МС пациенты разделены на две группы: I – с МС ($n=12$); II – без МС ($n=57$) (табл. 3).

Длительность болезни пациентов с РА и МС была меньше, а активность заболевания по индексам DAS28 и CDAI – выше, чем у пациентов без МС: 15,4 [7; 24] мес против 51,8 [6; 72] мес; DAS28: 5,8 [4,9; 6,7] балла против 5,1 [4,5; 5,8] балла, CDAI: 34,8 [21,8; 41,4] балла против 24,2 [18; 31] балла соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Сывороточный уровень адипонектина был ниже: 13,1 [5,7; 10,7] нг/мл против 20,6 [6,9; 30,9] нг/мл у больных РА с МС, но достоверных различий получено не было.

У больных с ранним РА частота МС была в 2 раза выше по сравнению с пациентами с поздним РА: 23,5% против 11,4%, однако различия были статистически не достоверны ($p=0,1$). Компоненты МС с одинаковой частотой встречались при ранней и поздней стадиях РА.

В группе пациентов с ранним РА отмечена корреляционная связь между индексом SDAI ($r=-0,34$), ИМТ ($r=-0,41$), уровнем ХС ЛПВП ($r=0,33$), СОЭ ($r=-0,35$) и концентрацией адипонектина.

В группе больных с длительностью РА >2 лет взаимосвязи между адипокинами, маркерами активности и метаболическими нарушениями не обнаружено.

Обсуждение

Увеличение частоты МС у больных РА, по сравнению с контролем, ассоциирующееся с субклиническими проявлениями атеросклероза (утолщением комплекса интима–медиа сонных артерий и отложением кальция в коронарных артериях), показано ранее [20].

В данной работе представлены предварительные результаты по встречаемости МС у больных с ранним РА, взаимосвязь адипокинов (адипонектина) с компонентами МС в зависимости от длительности заболевания.

Результаты исследований [21–30] свидетельствуют о колебаниях частоты МС в различных пределах, которые зависят от использования диагностических критериев МС. По данным С.Р. Chung и соавт. [22], высокая частота МС у больных ранним РА ассоциировалась с увеличением от-

Таблица 2 Характеристика больных РА в зависимости от длительности заболевания

Параметр	РА <2 лет (ранний, n=34)	РА ≥ 2 лет (поздний n=35)
Пол, м/ж, n (%)	11 (32,4)/23 (67,6)	7 (20,0)/28 (80,0)
Возраст, годы*	54,4 [50; 63]	54,2 [41; 64]
ИМТ, кг/м ² *	27,5 [23; 31]	25,9 [22; 30]
DAS28*	5,6 [5,1; 6,3]**	4,8 [3,9; 5,8]
SDAI*	65,1 [32,5; 77,1]**	25,7 [15,3; 34,5]
CDAI*	31,1 [22,2; 36,5]**	21,1 [13,3; 30]
СОЭ (мм/ч)*	39,3 [18; 50]	28,2 [16; 30]
СРБ (мг/л)*	40,7 [12,8; 48,1]**	20,7 [4,2; 30,4]
РФ+, n (%)	23 (67,6)	26 (74,3)
IgM РФ, МЕ/мл*	198,7 [26; 216]	232,1 [38,1; 339,0]
АЦЦП, Ед/мл*	238,8 [84; 411,5]**	123,1 [13,3; 200]
МС, %	23,5	11,4
Терапия, n (%):		
ГК	0 (0)	19 (54,3)
МТ	6 (17,6)	29 (82,9)
Длительность приема, мес*:		
ГК	0	19,5 [0; 34]
МТ	4 [0; 8]	20,2 [4; 38]

Примечание. * – указаны медиана [25-й; 75-й перцентили]; ** – $p < 0,05$. СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3 Характеристика больных РА в зависимости от наличия МС, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	МС есть (n=12)	МС нет (n=57)
Возраст, годы	57,9 [54,5; 61,5]	53,5 [41; 64]
Длительность заболевания, мес*	15,4 [7; 24]	51,8 [6; 72]
DAS28*	5,8 [4,9; 6,8]	5,1 [4,5; 5,9]
SDAI	57,8 [39,4; 82,4]	42,4 [20,9; 44,7]
CDAI*	34,8 [21,8; 41,4]	24,2 [18; 31]
СРБ, мг/мл	27,8 [20,5; 37,7]	31,2 [4,2; 42,3]
СОЭ, мм/ч	36,6 [22,5; 51]	33,1 [18; 40]
IgM РФ+	213,3 [58,1; 423,5]	216,1 [26; 236]
АЦЦП+	160,5 [14,9; 200]	184,2 [54,2; 200]
Адипонектин, нг/мл	13,1 [5,7; 10,7]	20,6 [6,9; 30,9]

Примечание. * – $p < 0,05$

ложения кальция в коронарных артериях. Н.Н. Dao и соавт. [23] также отметили повышенную распространенность МС у женщин с ранним РА, имеющих высокую степень активности болезни, повышенный индекс HAQ и неэффективное использование МТ. В исследовании P.I. Sidiropoulos и соавт. [30] при проведении многофакторного анализа показано, что риск ССЗ у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания РА ($DAS28 > 3,2$) был значительно выше у пациентов с МС по сравнению с лицами без него, независимо от лечения.

Эти результаты совпадают с предварительными данными нашего исследования: частота МС у больных ранним РА была в 2 раза выше, чем у больных с более длительной стадией заболевания (23% против 11,4%), индекс активности по DAS28 и CDAI был выше у пациентов с ранним РА и МС. При этом пациенты с ранним РА и МС не получали противоревматическую терапию. Можно предположить, что ассоциация между активностью заболевания и МС является косвенным свидетельством взаимосвязи хронического воспаления в развитии МС и его осложнений.

Согласно данным Т.Е. Toms и соавт. [25], использование МТ при РА, независимо от других факторов, почти в 2 раза снижало относительный риск развития МС. Другие базисные препараты не оказывали подобного эффекта, что позволило сделать вывод о наличии у МТ («золотого стандарта» лечения РА) дополнительного специфического, не противовоспалительного механизма действия.

В нашем исследовании выявлена высокая частота абдоминального ожирения (53,6%) и артериальной гипертензии (42%), что согласуется с данными других исследователей, которые показали, что основные компоненты МС – артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и повышенный уровень ТГ – факторы риска субклинического атеросклероза, независимо от традиционных факторов атерогенеза ассоциирующиеся с хроническим аутоиммунным воспалением.

Предварительные результаты свидетельствуют о высокой частоте МС у пациентов с ранним РА, имеющих высокую активность заболевания, не получающих базисную противовоспалительную терапию, определяя, таким образом, высокий риск развития ССО уже в дебюте заболевания.

Физиологическая роль адипокинов изучена недостаточно. Предполагается, что адипонектин обладает антиатерогенными [6] и противовоспалительными свойствами [7].

Показано, что концентрация адипонектина в плазме у пациентов с ССЗ снижена по сравнению с таковой в контрольной группе, подобранной по возрасту и ИМТ. Уменьшение уровня адипонектина способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки. Уровень адипонектина в сыворотке был снижен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [31, 32].

По данным литературы, роль адипонектина при РЗ до конца не ясна, представленные результаты противоречивы. В синовии и хондроцитах адипонектин индуцирует действие провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, ФНО α) и металлопротеиназ [33, 34].

При РА уровень адипонектина повышен или существенно не отличается от такового в здоровом контроле. В работах В. Targojska-Stepniak и соавт. [35] показано, что концентрация адипонектина зависит от длительности РА. По их данным, концентрация адипонектина была значительно выше в группе больных с поздним РА (>10 лет), по сравнению с больными с длительностью заболевания <2 лет. Похожие результаты получены в работе G. Fantuzzi [36].

Кроме того, прослежена ассоциация концентрации адипокина с активностью РА: пациенты с индексом активности $DAS28 \geq 3,2$ имели более высокую концентрацию адипонектина, чем пациенты с $DAS28 < 3,2$ [37].

К. Ebina и соавт. [38], сравнивая уровень адипонектина в сыворотке больных РА (с высокой и умеренной степенью активности) и группой контроля, отметили корреляцию данного адипокина с тяжестью заболевания. При этом ассоциации между адипонектином, воспалительными маркерами (СРБ) и активностью РА не выявлено. Авторы предположили, что между адипокином и числом пораженных суставов, определяющим тяжесть заболевания, имеется определенная взаимосвязь.

Отрицательная корреляционная связь между адипонектином, индексом активности SDAI, СОЭ, ИМТ, позитивная – с концентрацией ХС ЛПВП, полученная в данном исследовании, совпадает с работами М.А. Gonzales-Gay и соавт. [16] и В. Targonska-Stepniak и соавт. [35]. В указанных работах выявлена связь между адипонектином, уровнем СРБ, некоторыми компонентами МС (ИМТ, ИА, уровнями ХС, ХС ЛПВП, глюкозы). Авторы отметили, что наличие выраженного воспаления, свойственное РА, ассоциируется со снижением концентрации адипонектина, низкий уровень которого может рассматриваться как кластер МС.

Ряд авторов [39, 40] проанализировали влияние противоревматической терапии на уровень адипокинов. Т.В. Laurberg и соавт. [39] сравнили уровень адипонектина в сыворотке крови у больных ранним РА, не получающих базисную противовоспалительную терапию, с поздним РА, ОА и контролем. Концентрация адипонектина была значительно выше в контроле, чем при РА. Кроме того, у пациентов с длительным течением РА, принимающих МТ, отмечено 13% увеличение уровня адипонектина. В исследовании Т. Nagashima и соавт. [40] различий по уровню адипонектина в группе больных РА и в контроле не выявлено, в то же время у женщин с РА на фоне приема ингибиторов ФНО α выявлено увеличение уровня данного адипокина.

Роль адипонектина в развитии МС, ССО при РЗ остается неясной, что является предметом дальнейших исследований. Возможно, нормализация концентрации адипонектина может способствовать снижению ССЗ и смертности от ССО, обусловленных атеросклерозом, уменьшению распространенности МС и инсулинорезистентности [12, 13].

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
- Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology* 2005;44:1473–82.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Рук-во для врачей. М.: МИА, 2006.
- Dessein P.H., Tobias M., Veller M.G. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2425–32.
- Chung C.P., Oeser A., Joseph F. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756–63.
- Cao Y., Tao L., Yuan Y. et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:413–9.
- Devaraj S., Torok N., Dasu M.R. et al. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis from endothelial cells. Evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1368–74.
- Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S. et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005–10.
- Hattori Y., Suzuki M., Hattori S., Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 2003;46:1543–9.
- Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548–56.
- Kim K.-Y., Kim J.K., Han S.H. et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006;176:5958–64.
- Onay-Besikci A., Altarejos J.Y., Lopaschuk G.D. gAd-globular head domain of adiponectin increases fatty acid oxidation in newborn rabbit hearts. *J Biol Chem* 2004;279:44320–6.
- Rabin K.R., Kamari Y., Avni I. et al. Adiponectin: linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:465–71.
- Salmenniemi U., Ruotsalainen E., Pihlajamaki J. et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110:3842–8.
- Senolt L., Pavelka K., Housa D., Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2006;35:247–52.
- Gonzalez-Gay M.A., Llorca J., Garcia-Unzueta M.T., Gonzalez-Juanatey C. High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol* 2008;26:596–603.
- Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244–57.
- Aletaha D., Nell V., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res Ther* 2005;R:796–806.
- National Institutes of Health. Third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Bethesda, Md: National Institutes of Health, 2001. NIH Publication 01-3670.
- Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Cons med* 2008;10:128–35.
- Da Cunha V.R., Brenol C.V., Brenol J.C.T. et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2012;41:186–91.
- Chung C.P., Oeser A., Solus J.F. et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756–63.
- Dao H.H., Do Q.T., Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthr Res Ther* 2010;12:R218.
- Crowson C.S., Myasoedova E., Davis J.M. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2011;38:29–35.
- Toms T.E., Panoulas V.F., John H. et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60 more than just an anti-inflammatory effect? A cross-sectional study. *Arthr Res Ther* 2009;11:R110.
- Mok C.C., Ko G.T.C., Ho L.Y. et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthr Care Res* 2011;63:195–202.
- Zonana-Nacach A., Santana-Sahagun E., Jimenez-Balderas F.J., Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14:74–7.
- Karimi M., Mazloomzadeh S., Kafan S., Amirmoghaddami H. The frequency of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and in controls. *Int J Rheum Dis* 2011;14:248–54.
- Sahebari M., Goshayeshi L., Mirfeizi Z. et al. Investigation of the association between metabolic syndrome and disease activity in rheumatoid arthritis. *Sci World J* 2011;11:1195–205.
- Karvounaris S.A., Sidiropoulos P.I., Papadakis J.A. et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:28–33.
- Wilson P.W., D'Agostino R.B., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066–72.
- Rabin K.R., Kamari Y., Avni I. et al. Adiponectin: linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:465–71.
- Ajuwon K.M., Spurlock M.E. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol* 2005; Regul Integr Comp Physiol:1220–5.
- Kim K.-Y., Kim J.K., Han S.H. et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006;176:5958–64.
- Targojska-Stepniak B., Dryglewska M., Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010;30:731–7.
- Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:326–30.
- Ehling A., Schäzer A., Herfarth H. et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006;176:4468–78.
- Ebina K., Fukuhara A., Ando W. et al. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 2009;28:445–51.
- Laurberg T.B., Frystyk J., Ellingsen T. et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol* 2009;36:1885–91.
- Nagashima T., Okubo-Fornbacher H., Aoki Y. et al. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:936–8.