

плеча (ДОП) не доминантной руки у 143 человек. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 6,0.

**Результаты.** По наличию/отсутствию деформаций позвонков пациенты разделены на 2 группы: с деформациями (группа 1) – 36(22%) человека, без деформаций (группа 2) – 128 (78%) человек. Средний возраст больных в 1-й группе составил 54,3±10,8 лет, во 2-й группе был меньше – 46,1±12,9 лет ( $p<0,05$ ). Длительность РА была больше в группе 1 и составила 16,8±11,0 лет и 10,7±8,4 лет в группе 2 ( $p<0,05$ ). В группе 1 чаще встречались больные с периферическими переломами костей скелета 61% vs 28% в группе 2 ( $p<0,05$ ). Число больных, получающих ГК-терапию, в том числе по данным анамнеза было сопоставимым в обеих группах. Различия отмечены по продолжительности приема ГК, в 1 группе она была больше и составила 95,4±92,5мес vs 50,9±47,8мес во 2 группе ( $p<0,05$ ) и по кумулятивной дозе ГК – 15699,7±17646,8мг vs 9971,3±11674,1мг соответственно ( $p<0,05$ ). Серопозитивность по РФ в сыворотке, внесуставные проявления РА, активность РА по DAS28 были сопоставимы в группах, так же, как и число больных, получавших БПВП. МПК в группе 1 была ниже в каждом из трех изучаемых отделов скелета ( $p<0,05$ ). Остеопороз хотя бы в одной из анализируемых областей выявлен у 29(82,9%) человек в группе 1 и у 62(50,8%) человек в группе 2 ( $p<0,05$ ). В группе 1 показатель количества эрозий был достоверно выше, чем в группе 2 и составил 62,4±63,3 баллов vs 27,5±38,8 баллов, показатель сужения щелей 104,0±39,8 баллов vs 80,8±39,4 баллов, суммарный индекс Шарп – 167,2±92,6 vs 108,2±72,3 баллов соответственно

( $p<0,05$ ). Индекс деформаций в грудном и поясничном отделе был достоверно выше в 1 группе и составил 0,69±0,15 vs 0,8 и 0,76±0,12 vs 0,8 соответственно.

**Выводы.** Около четверти больных РА имеют деформации позвонков. Больные с деформациями позвонков старше, они имеют большую продолжительность РА и приема ГК, отличаются по кумулятивной дозе ГК, которая выше. У большего числа больных с деформациями позвонков по данным анамнеза имеются переломы периферических костей, показатели МПК в этой группе ниже, а показатели рентгенологических изменений в кистях и стопах выше, что свидетельствует о локальной и генерализованной потере костной ткани. Частота ОП у больных с деформациями позвонков достоверно выше, чем без деформаций.

#### COMPARATIVE CLINICAL AND X-RAY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH AND WITHOUT SPONDYLE DEFORMITIES

Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Podvorotova M.M., Taskina E.A., Dydykina P.S., Vetkova E.S., Nasonov E.L.

V.A.Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Fractures of spondyles of the thoracolumbar area in patients with rheumatoid arthritis (RA) were found to occur more frequently than in the population. Deformities of spondyles are often subclinical and further diagnostic measures are needed for their detection.

Keywords: rheumatoid arthritis (RA), deformities of spondyles.

## НИКОТИНАМИДФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ю.В.Полякова, Л.Е.Сивордова, Ю.Р.Ахвердян, Б.В.Заводовский

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии»,  
г. Волгоград, Российская Федерация

Целью настоящего исследования было изучение концентрации уровня никотинамидфосфорибозилтрансферазы (Namt) в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом (РА). Пациенты с повышенным уровнем висфатина в сыворотке крови достоверно чаще имели более высокую степень активности по индексу DAS28, высокий уровень антител к цитруллированному виментину, более высокий уровень С-реактивного белка, СОЭ.

Ключевые слова: висфатин, ревматоидный артрит.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита, сопровождающееся нарушениями гуморального и клеточного иммунитета, которые придают ревматоидному воспалению характер иммуноопосредованного, сопровождающегося безудержной пролиферацией синовиоцитов [1, с.1].

Существенными звеньями или составляющими элементами борьбы с ревматическими заболеваниями являются их своевременная диагностика [2, с.54; 3, с.297], выяснение этиологии и патогенеза заболеваний, их профилактика и лечение [4, с.5; 5, с.19]. Многие аспекты этих вопросов при РА остаются неясными и, как следствие этого, сохраняется запоздалая диагностика, хронизация течения, отсутствие надежной этиопатогенетической терапии, позволяющей в ранние сроки прервать прогрессирование патологического процесса и, тем более, привести к регрессу наступивших патологических органических изменений [6, с.7]. Исследования в этом направлении не потеряли актуальности [7, с.8; 8, с.78]. Преимущественное, инвалидизирующее поражение суставов привлекает внимание исследователей к изучению механизмов развития этой патологии. Характерной особенностью воспалительного процесса при РА является пролиферация синовиальной мембраны, приводящая в итоге к разрушению хряща и деструкции подлежащей костной ткани. Механизмы гиперплазии синовиальной оболочки сопровождаются появлением паранеопластических характеристик у синовиальных макрофагов и фибробластов в виде экспрессии протоонкогенов и особой ее инвазивности [9, с.20]. Хронизация воспаления достигается за счет нарастания количества активированных тканевых фибробластов, хондроцитов, остеокластов. Целенаправленно изучается роль макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов в патогенезе РА. Рекрутинг, активация эффекторных функций клеток невозможны без участия широкого спектра цитокинов [10, с.71; 11, с.71].

Активно изучается роль биологически активных веществ в патогенезе хронического воспалительного процесса. В 2004 г. группой японских ученых был выделен гормон, который синтезировался преимущественно висцеральной жировой тканью, обладал инсулинмиметическим эффектом. Новое вещество получило название висфатин [12, с.426]. Кроме жировой ткани он так же выявлялся в печени, костном мозге, мышцах, его концентрация в сыворотке крови в большей степени кор-

релирует с индексом массы тела, чем с количеством жировой ткани в организме. К этому времени также был открыт фактор, стимулирующий колонии пре-В клеток (PBEF1) – цитокин, стимулирующий созревание и дифференцировку В лимфоцитов в присутствии IL-7. Было показано, что данный фактор участвует в процессе дифференцировки и других иммунных клеток (нейтрофилов и макрофагов) [13, с.1432; 14, с.130]. Впоследствии было установлено, что оба белка, а также хорошо известный биохимиками фермент Nampt, кодируются генами, гомологичными PBEF1. Никотинамид фосфорибозилтрансфераза регулирует скорость синтеза NAD в клетках млекопитающих на стадии образования никотинамид мононуклеотида [15, с.135; 16, с.367]. Опыт показывает, что TNF- $\alpha$  и другие провоспалительные молекулы влияют на обмен NAD. Выделяется Nampt при активации иммунных клеток, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и В-клетки [17, с. 1314; 18, с. 1507; 19, с. 871], а также в эпителиальных клетках амниотической жидкости при стимуляции липополисахарида, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  или IL-6 [20, с.112]. Считается, что макрофаги жировой ткани активно синтезируют Nampt [21, с.35; 22, с.746]. Кроме того, предполагается, что Nampt играет большую роль в патогенезе острого повреждения легких, болезни Крона, неспецифического язвенного колита и РА [23, с.1750].

Данные об изменении уровня Nampt в сыворотке крови у больных РА многочисленны, зависимость экспрессии данного цитокина от антропометрических данных противоречивы, изучению уровня Nampt посвящены единичные работы [24, с. 50; 25, с. 886]. Участие Nampt в стимуляции воспалительного процесса при РА, его клинико-патогенетическое значение представляется актуальной задачей.

**Цель:** Изучить клинико-патогенетическое значение уровня Nampt в сыворотке крови больных ревматоидным артритом.

**Материалы и методы:** Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов с РА и 60 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Уровень Nampt в сыворотке крови определялся непрямой твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест системы (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1). Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программных пакетов “STATISTICA 6.0 для Windows”, STATGRAPHICS Centurion XVI.I. Количественные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического критерия

достоверности Стьюдента, качественные данные с использованием непараметрического критерия достоверности “хи-квадрат”. Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Пациенты РА были в возрасте от 20 до 68 лет, из них было 96 (68,6%) женщин (средний возраст составил  $47,1 \pm 3,4$  лет) и 44 (31,4%) мужчины (средний возраст –  $52,8 \pm 3,8$  года). Пациенты с РА были сопоставимы по возрасту с группой здоровых лиц (женщины –  $p > 0,1$ , мужчины –  $p > 0,1$  соответственно).

Среди обследованных больных 114 человек (81,43%) были в трудоспособном возрасте, из них 98 человек (70%) имели группу инвалидности, 47 больных, имеющих группу инвалидности, работали (33,57%), 11 пациентов трудоспособного возраста были без группы инвалидности, из них из-за болезни не работало 6 человек. Средняя длительность заболевания составила  $5,94 \pm 0,37$  лет. У 69 больных (49,29%) выявлена продолжительность заболевания от 1 года до 4 лет, у 53 (37,86%) – от 5 лет до 9 лет, у 18 (12,86%) человек – 10 и более лет. С I степенью активности по DAS28 было 11 человек (7,86%), со II – 42 человека (30%), с III – 87 пациентов (62,14%). По O. Steinbrocker (Е. Л. Насонов, 2008) у 14 больных выявлена I рентгенологическая стадия заболевания (10%), II (43,57%) – у 61, III (41,43%) – у 58, IV стадия РА – у 7 (5%). Неэрозивный артрит – у 14 человек (10%), эрозивный артрит – у 126 пациента (90%). Нарушение функции суставов обнаружено у всех больных. 21 больной соответствовал I ФК (15%), 74 – II ФК (52,86%), 38 – III ФК (27,14%), 7 – IV ФК (5%). С развернутой стадией заболевания – было 53 человека (37,86%), с поздней стадией РА – 87 пациентов (62,14%). Серопозитивный РА выявлен у 83 больных (59,29%), серонегативный – у 57 пациентов (40,71%). АЦЦП позитивный РА выявлен у 88 пациентов (62,86%), АЦЦП негативный – у 52 пациентов (37,14%). У 48 пациентов (34,29%) были выявлены внесуставные проявления заболевания: кожные васкулиты – у 28, ревматоидные узелки – 11, синдром Шегрена – 8, перикардит – у 2, плеврит – у 2, церебральный васкулит – у 9, нейропатия – у 13. У 87 больных (62,14%) с РА диагностированы следующие осложнения: вторичный артроз – у 59 человек, у 53 – остеопороз или низкая костная масса, требующая лечения.

Контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц, в которую вошли 40 (66,67%) женщин и 20 (33,33%) мужчин в возрасте от 22

до 55 лет, без жалоб на боли в суставах в течение жизни. Средний возраст женщин составил  $48,8 \pm 2,3$  лет, мужчин –  $48,3 \pm 2,4$  лет. 30 человек имели ИМТ от  $18,5$ – $24,9$  кг/м<sup>2</sup>, 30 человек – от 25 до  $29,9$  кг/м<sup>2</sup>. Обследованные лица соматически были практически здоровы, не имели заболеваний суставов и не предъявляли жалоб, указывающих на наличие заболеваний суставов.

**Результаты:** Повышенный уровень Nampt в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов с РА (84%). Повышенный уровень Nampt в сыворотке крови при РА составил  $6,27 \pm 0,18$  нг/мл, что достоверно выше показателей здоровых лиц. Для выяснения клинко-патогенетического значения определения уровня Nampt все пациенты с РА были разделены на 2 группы: I группа (118 пациентов) с повышенным уровнем Nampt в сыворотке крови, и II группа (22 человека) – с нормальной концентрацией Nampt. Пациенты I группы достоверно чаще имели более высокую степень активности по индексу DAS28, серопозитивность по РФ, более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, внесуставные проявления заболевания.

**Выводы:** Таким образом, повышенный уровень Nampt в сыворотке крови был обнаружен у 118 больных РА (84,29%). Для пациентов с повышенным уровнем Nampt в сыворотке крови была характерна более высокая активность заболевания по индексу DAS28, серопозитивность по АЦЦП, РФ, более высокий уровень СРБ, СОЭ, быстро прогрессирующее течение, внесуставные проявления заболевания. Учитывая участие Nampt в стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, можно предположить, что Nampt может являться патогенетическим фактором, поддерживающим активность патологического процесса при РА. Данные различных исследований предполагают возможную роль Nampt в регуляции уровней провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. Nampt играет важную роль в патологии воспалительных заболеваний. Предполагается, что ингибирование Nampt может использоваться при разработке препаратов для лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний. Это представляется особенно важным, так как наиболее эффективные в лечении РА препараты, блокирующие цитокины: антитела к TNF- $\alpha$  (этанерцепт, инфликсимаб), антагонист-IL-1R (анакинра) и др., не всегда дают выраженный и продолжительный эффект. В связи с этим необходимо создание новых эффективных и безопасных лекарственных средств, влияющих на ранее малоизученные звенья патогенеза иммунновоспалительных заболеваний, например на обмен Nampt.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова, В. А. Ревматоидный артрит. Современная концепция патогенетической терапии. В. А. Насонова, Е. Л. Насонов [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://userweb.tsr.ru/~pharm\\_pr/rev\\_art.htm](http://userweb.tsr.ru/~pharm_pr/rev_art.htm). – Дата доступа: 08.03.2016.
2. Современные аспекты клинико-лабораторной диагностики иммунопатологических изменений при ревматоидном артрите у взрослых и детей / А. В. Александров, О. В. Новикова, Н. В. Ненашева [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 50. – С. 54.
3. Адипокины в норме и патологии / Ю. В. Полякова, Б. В. Заводовский, Ю. П. Ахвердян [и др.] // Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию ВолгГМУ – 2015. – С. 294-297.
4. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е. Л. Насонов // Терапевт. Архив. – 2004. – № 5. – С. 5-7.
5. Клинико-патогенетическая роль висфатина в развитии воспалительных процессов при остеоартрозе / Ю. В. Полякова, Е. С. Симакова, Б. В. Заводовский [и др.] // Врач-аспирант. – 2012. – №6 (55). – С. 14-20.
6. Насонов, Е. Л. Ревматология: мультидисциплинарные проблемы / Е. Л. Насонов // Мат. науч.-практ. конф. «Новое в диагностике и лечении ревматических заболеваний». Москва, 13-15 ноября 2002 г. М.: Ин-т ревматологии РАМН, 2002. – С. 4-9.
7. Цыбулько, С. В. Фактор некроза опухоли альфа и поражение почек при ревматоидном артрите / С. В. Цыбулько, А. А. Баранов, А. Г. Бородин и др. // Терапевтический архив. 2001. – Т. 73, № 5. – С. 8-11.
8. Адипокины при ревматоидном артрите / Ю. В. Полякова, Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова [и др.] / // Международный научно-исследовательский журнал. 2014. № 11-4 (30). С. 77-78.
9. Дубиков, А. И. Апоптоз клеток синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом / А. И. Дубиков // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – С. 20-23.
10. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, М. А. Диатроптова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №2. – С. 71-82.
11. Прогностическое значение определения уровня лептина при остеоартрозе / Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2012. – №8 (115). – С. 69-72.
12. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 307. – P. 426–430.
13. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor / B. Samal, Y. Sun, G. Stearns [et al.] // Mol Cell Biol. – 1994. – Vol. 14. – P. 1431–1437.
14. Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor / J. R. Mc. Glothlin, L. Gao, T. Lavoie [et al.] // Biochem Genet. – 2005. – Vol. 43. – P. 127–141.
15. Garten, A. Nampt: Linking NAD biology, metabolism, and cancer / A. Garten // Trends Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 130–138.
16. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme / J. R. Revollo, A. Korner, K. F. Mills [et al.] // CellMetab. – 2007. – № 6. – P. 363–375.
17. Iqbal, J. TNF regulates cellular NAD<sup>+</sup> metabolism in primary macrophages / J. Iqbal, M. Zaidi // Biochem Biophys Res Commun. – 2006. – Vol. 342.- P. 1312–1318.
18. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens / G. J. Nau, J. F. Richmond, A. Schlesinger [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 1503–1508.
19. The plasticity of dendritic cell responses to pathogens and their components / Q. Huang, D. Liu, P. Majewski [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 294. -P. 870–875.
20. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes / S. Ognjanovic, S. Bao, S. Y. Yamamoto [et al.] // J Mol Endocrinol. – 2001. – Vol. 26. – P. 107–117.
21. Коррекция массы тела как эффективный метод лечения остеоартроза / Ю. В. Полякова, Л. Е. Сивордова, Ю. П. Ахвердян [и др.] // Лечащий врач. 2015. №4. С. 32.
22. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin / C. A. Curat, V. Wegner, C. Sengenis [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, № 4. – P. 744–747.
23. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / A. R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 1748-1758.
24. Значение определения концентрации уровня висфатина в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом / Е. С. Симакова, Б. В. Заводовский, Ю. В. Полякова [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. 2013. № 1. С. 50-52.
25. Serum visfatin determination in rheumatoid arthritis / J. V. Polyakova, E. S. Simakova, B. V. Zavadovsky [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2014. – Vol. 73 (Suppl 2). – P. 886.