

patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol.63. – P.31-35.

DESQUAMATION APOPTOSIS (ANOIKIS) OF ENDOTHELIAL CELLS AND PREVALENCE OF ARTERIAL PLAQUE ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Afonina A.Yu., Litvyakov A.M.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

In patients with rheumatoid arthritis and atherosclerotic plaques in the arteries, a greater number of endothelial cells are susceptible to desquamation apoptosis (anoikis) as compared to those with rheumatoid arthritis without identified plaques. Duration of rheumatoid arthritis is a factor associated with the appearance of atherosclerotic plaques and increased desquamation of endothelium.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerotic plaques, circulating endothelial cells, anoikis.

УРОВЕНЬ НИКОТИНАМИД-ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» (ФГБНУ «НИИ КиЭР»), г.Волгоград, Российская Федерация

В статье рассматривается проблема остеоартроза (ОА) в контексте с системной воспалительной реакцией. Показана связь развития системного воспаления с провоспалительными цитокинами, продуцируемыми белой жировой тканью. Приведены литературные данные о роли никотинамид-фосфорилтрансферазы (НФРТ) в развитии ОА. Изучен уровень НФРТ в сыворотке крови у здоровых лиц и у пациентов с ОА. Показана связь между повышенным уровнем НФРТ и клиническими проявлениями ОА.

Ключевые слова: никотинамид-фосфорилтрансфераза, висфатин, Natp1, адипокины, остеоартроз.

Введение. Проблема остеоартроза (ОА) становится все более актуальной в связи с ростом частоты заболеваемости и поражением населения трудоспособного возраста. Патогенез данной патологии переосмыслен, и в настоящее время считается, что при ОА ведущее значение имеет хроническое синовиальное воспаление, которое приводит к дегенерации суставного хряща и изменениям субхондральной кости, а также является причиной болевого синдрома. Наличие воспалительной реакции при ОА подтверждено гистологически.

На наш взгляд, логично и правильно рассматривать воспалительную реакцию при ОА как частное проявление системного воспаления, которое является хроническим вялотекущим воспалительным процессом и тесно связано с выделением

белой жировой тканью целого ряда факторов, часть из которых имеет провоспалительную природу. К настоящему времени накоплены обширные сведения о цитокинах - молекулах, которые являются посредниками межклеточных взаимодействий и участвуют во многих физиологических и патологических процессах. К ним относят классические цитокины, такие как IL-6, IL-1 и TNF- α , а также адипокины (также являющиеся разновидностью цитокинов): лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др.

Известно, что основным источником адипокинов являются инфильтрирующие жировую ткань макрофаги. Накопленные в литературе данные показывают, что адипокины вырабатывают практически весь перечень компонентов, активизирующих дегенеративные процессы и воспаление.

Адипокины являются одними из ключевых регуляторов метаболических нарушений у больных с сердечно-сосудистой патологией, что приводит к патогенетической связи между различными, на первый взгляд, заболеваниями и объясняет высокую коморбидность ОА, ревматоидного артрита и сосудистых заболеваний.

Кроме того, жировая ткань, окружающая суставы, синовиальная жировая ткань, костно-мозговые адипоциты могут влиять на иммунологические процессы и локально, и системно. Некоторые адипокины могут быть рассмотрены как потенциальные факторы висцерального ожирения, воспаления и артрита.

Недавние исследования связывают повышение концентрации никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (НФРТ, синонимы: висфатин, Nampt) со степенью тяжести ОА.

Возможно, НФРТ регулирует активацию лейкоцитов и синовиоцитов человека как за счет стимуляции синтеза IL-1 β , IL-6 и TNF- α , так и воздействуя на предполагаемые рецепторы мембран клеток. НФРТ может индуцировать экспрессию ряда генов (например, CCR2, CCR3 (C-C chemokine receptor or beta chemokine receptors), COX-2, IL-6, IL-8, IL-16, ICAM1, MCP-1, MMP-2, MMP-9, VCAM1, VEGF). Кроме того, Nampt может участвовать в активации цитокинов, однако конкретный механизм воздействия пока не определен. Синтез НФРТ, в свою очередь, регулируется несколькими факторами, в том числе глюкокортикоидами, TNF- α , IL-6, гормоном роста, что предполагает сложные взаимодействия внутри организма, которые могут координироваться на внутриклеточном и внеклеточном уровнях.

У больных ОА выявлен повышенный уровень НФРТ в синовиальной жидкости.

Таким образом, на сегодняшний день доказана важная роль адипокинов в целом (и НФРТ, в частности) в патогенезе развития ОА, что требует дальнейшего изучения.

Цель работы – исследовать уровень никотинамид-фосфорибозилтрансферазы в сыворотке крови у здоровых лиц и больных ОА во взаимосвязи с клиническими проявлениями и лабораторными маркерами воспалительного процесса.

Основная часть. Нами обследован 121 человек, из которых 91 пациент с ОА и 30 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения.

Все пациенты проходили предварительный скрининг на соответствие критериям включения: 1) возраст от 38 до 80 лет; 2) наличие у пациента первичного остеоартроза в соответствии с критериями

Американской коллегии ревматологов (1986, 1991гг.); 3) индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9кг/м².

Критерии исключения были следующими: 1) любая крупная хирургическая операция или инфекция в течение последних 8 недель; 2) тяжелая сопутствующая патология (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения), злокачественные новообразования и доброкачественные новообразования склонные к прогрессированию, в том числе, в анамнезе за 5 лет; 3) злоупотребление алкоголем, психические заболевания, беременность и кормление грудью; 4) лихорадочные состояния неясной этиологии, данные об активной форме туберкулеза, обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), гепатита С (HCV) или вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, обследовались, как минимум, дважды: при обращении, а также по окончании курса лечения.

Пациенты с различными формами ОА были в возрасте от 38 до 78 лет, из них 59 (64,8%) женщин (средний возраст составил 56,11 \pm 1,37 лет) и 32 (35,2%) мужчины (средний возраст – 55,87 \pm 2,3 лет). Пациенты с ОА были сопоставимы по возрасту с группой здоровых лиц. Большая часть обследованных была моложе 60 лет, т.е. пациенты являлись лицами трудоспособного возраста.

Контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц, в которую вошли 40 (66,7%) женщин и 20 (33,3%) 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 – 46,35 \pm 2,30 лет. 30 человек было с ИМТ от 18,5 до 24,9кг/м², 30 человек – от 25 до 29,9кг/м². Обследованные соматически были практически здоровы, не имели заболеваний суставов и не предъявляли жалоб, указывающих на наличие заболеваний суставов.

Уровень НФРТ в сыворотке крови определялся непрямой твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat№EIA-VIS-1) до и после лечения.

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программных пакетов “STATISTICA 6.0 для Windows”, STATGRAPHICS Centurion XVI.I. Количественные данные обрабатывали статистичес-

ки 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 $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Нами была проведена оценка уровня НФРТ в сыворотке крови у здоровых лиц, что было необходимо для создания представления о нормальных величинах изученных параметров, характерных для здоровых людей.

Средний уровень НФРТ в сыворотке крови у здоровых лиц составил $2,43 \pm 0,17$ нг/мл ($M \pm m$). Уровень нормальных значений НФРТ у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 0 до $5,07$ нг/мл. Имелась некоторая тенденция к увеличению уровня НФРТ с возрастом, но она была недостоверной ($P > 0,05$).

Также была проанализирована зависимость уровня НФРТ от индекса массы тела (ИМТ) и возраста. Данные представлены в табл. 1 и 2. Подтверждена достоверная разница уровней циркулирующего НФРТ в зависимости от ИМТ ($P = 0,017$).

Учитывая достоверную разницу уровня НФРТ в зависимости от ИМТ, мы рассчитали нормальные значения НФРТ для групп с ИМТ от 18,5 до $24,9 \text{ кг/м}^2$ и от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$. Уровень нормальных значений НФРТ у здоровых лиц с ИМТ от 18,5 до $24,9 \text{ кг/м}^2$ составил $0,14 - 3,9$ нг/мл, с ИМТ от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ – $0 - 5,9$ нг/мл. Лица с ИМТ более $29,9 \text{ кг/м}^2$ в исследование не набирались.

Наиболее высокий уровень НФРТ в сыворотке крови был характерен для пациентов с полиостеоартрозом, при наличии вторичного синовита, при узелковой форме ОА, при продолжительности болезни более 5 лет, с рентгенологической стадией II–IV, ФН II–IV. Таким образом, повышение уровня НФРТ происходит при выраженном местном воспалительном процессе в области сустава, при длительном течении артроза и значительном повреждении поверхности хряща. Это косвенно подтверждает данные о том, что при повышении уровня НФРТ ослабевают защитные свойства гиалинового хряща, угнетается метаболизм хондроцитов.

Высокий уровень НФРТ (выше $5,9$ нг/мл) был обнаружен в сыворотке крови у 25 пациентов (27,5%) из 91 больных ОА. Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня НФРТ у пациентов с ОА, мы разделили больных на две группы, в каждой из которых изучались клинические проявления ОА. Первая группа ($n = 25$) – пациенты с повышенным уровнем НФРТ (более $5,9$ нг/мл), вторая ($n = 66$) – с показателями, соответствующими границе нормы (менее $5,9$ нг/мл). Мы изучили уровень НФРТ в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания. Из представленных данных (табл.3) следует, что пациенты с высоким уровнем НФРТ в сыворотке крови достоверно чаще имели следующий симптомокомплекс: полиостеоартроз, с наличием вторичного синовита, с продолжительностью заболевания более 5 лет, рентгенологической стадией III и IV, функциональной недостаточностью суставной системы II–IV. Вероятнее всего, повышение уровня

Таблица 1

Зависимость уровня НФРТ от индекса массы тела у здоровых лиц

Индекс массы тела (кг/м^2)	Количество обследованных	Средний уровень висфатина, нг/мл ($M \pm m$)
Менее 25	30 (50%)	$2,02 \pm 0,17$
25–29,9	30 (50%)	$2,84 \pm 0,28$
Вся группа	60 (100%)	$2,43 \pm 0,17$

Таблица 2

Зависимость уровня НФРТ от возраста у здоровых лиц

Показатель	Число лиц контрольной группы $n = 60$	Средний уровень висфатина в сыворотке крови, нг/мл ($M \pm m$)
20–30 лет	9 (15%)	$2,35 \pm 0,59$
31–40 лет	10 (16,67%)	$2,45 \pm 0,57$
41–50 лет	8 (13,33%)	$2,33 \pm 0,40$
51–60 лет	23 (38,33%)	$2,36 \pm 0,32$
61–65 лет	10 (16,67%)	$2,5 \pm 0,54$
Вся группа	60 (100%)	$2,43 \pm 0,17$

Таблица 3

Клинические проявления ОА в зависимости от уровня НФРТ в сыворотке крови

Клинические проявления	Кол-во больных, N=91	I группа (N=25) (с высоким уровнем висфатина)	II группа (N=66) (с нормальным уровнем висфатина)	Достоверность (χ^2 , p)
Количество пораженных суставов				
Моно-и олигоартроз	43	6 (24,0%)	41 (62,12%)	$\chi^2=9,082$ p<0,05
Полиостеоартроз	48	19 (76,0%)	25 (37,88%)	
Форма заболевания				
Узелковая	44	19 (76,0%)	29 (43,94%)	$\chi^2=8,102$ p<0,05
Безузелковая	47	6 (24,0%)	37 (56,06%)	
Наличие синовита				
С синовитом	37	20 (80,0%)	21 (31,82%)	$\chi^2=20,98$ p<0,001
Без синовита	54	5 (20,0%)	45 (68,18%)	
Продолжительность заболевания				
До 5 лет	21	5 (20,0%)	21 (31,82%)	$\chi^2=12,874$ p<0,05
6–10 лет	53	7 (28,0%)	34 (51,52%)	
11–15 лет	17	9 (36,0%)	9 (13,64%)	
Свыше 15 лет	7	4 (16,0%)	2 (3,03%)	
Рентгенологическая стадия				
St I	24	2 (8,0%)	22 (33,33%)	$\chi^2=7,873$ p<0,05
St II	37	11 (44,0%)	25 (37,88%)	
St III	24	8 (32,0%)	17 (25,76%)	
St IV	6	4 (16,0%)	2 (3,03%)	
Функциональная недостаточность суставной системы				
I	31	3 (12,0%)	27 (40,9%)	$\chi^2=12,185$ p<0,05
II	29	8 (32,0%)	23 (34,85%)	
III	25	9 (36,0%)	14 (21,21%)	
IV	6	5 (20,0%)	2 (3,03%)	

НФРТ у больных с остеоартрозом связано с прогрессированием заболевания.

Таким образом, мы выявили повышенный уровень НФРТ у 29% больных ОА. Повышение НФРТ ассоциируется с более агрессивным течением ОА (вторичным синовитом, повышенными показателями СОЭ, СРБ, большей выраженностью суставного синдрома). Полученные данные свидетельствуют о вероятной роли НФРТ в патогенезе ОА, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Полякова Ю.В., Симакова Е.С., Заводовский Б.В. [и др.] Клинико-патогенетическая роль висфатина в развитии воспалительных процессов при остеоартрозе // Врач-аспирант. – 2012. – №6(55). – С.14-20.
- Четина Е.В., Братыгина Е.А., Зайцева Е.М. [и др.] Прогнозирование течения остеоартроза по экспрессии гена MTOR (Mammalian Target of Rapamycin) // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №1. – С.27-32.
- Conde J., Gomez R., Bianco G. [et al.] Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. – Vol.70, No.3. – P.551–559.
- Creamer P., Hochberg M. C. Osteoarthritis // Lancet. – 1997. – Vol.350. – P.503-508.
- Duan Y., Hao D., Li M. [et al.] Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis // Rheumatol Int. – 2012. – Vol.32, No.4. – P.985-990.
- Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis // Curr Opin Rheumatol. – 2003. – No.15. – P.641-646.
- Gomez R., Conde J., Scotece M. [et al.] What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? // Nat Rev Rheumatol. – 2011. – Vol.7, No.9. – P.528–536.
- McConnell S., Kolopack P., Davis A.M. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties // Arthritis Care & Research. – 2001. – Vol.14, No.5. – P.453-461.
- Ozgen M., Koca S.S., Aksoy K. Visfatin levels and intima-media thicknesses in rheumatic diseases // Clin Rheumatol. – 2011. – Vol.30, No.6. – P.757–763.
- Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Osteoarthritis: from molecule to man // Arthritis Res 2002. – No.4. – P.13-19.
- Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets // Arthr Rheum. – 2001. – No.44. – P.1237-1247.

12. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // Nat Rev Immunol. – 2006. – No.6. – P.772–783.
13. Toussiroit E., Streit G., Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases // Curr Med Chem. – 2007. – Vol.14, No.10. – P.1095–1100.

LEVEL OF NICOTINAMIDE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE IN THE BLOOD SERUM OF HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Akhverdyan Yu.R.¹, Zavodovsky B.V.¹, Polyakova Yu.V.¹, Seewordova L.Ye.¹, Zborovskaya I.A.¹

Scientific and Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology (FSBSI “SRI CER”), Volgograd, Russian Federation

The article discusses the problem of osteoarthritis (OA) as part of systemic inflammation. Correlation between the development of systemic inflammation and pro-inflammatory cytokines produced by white adipose tissue is shown. There are some literature data on the role of nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) in the development of OA. The level of Nampt in the serum of healthy subjects and in patients with OA is studied. Correlation between an increased level of Nampt and clinical signs of OA is shown.

Keywords: nicotinamide phosphoribosyltransferase, visfatin, Nampt, adipokines, osteoarthritis.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТОФАЦИТИНИБ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

А.Р.Бабаева, Е.В.Калинина, К.С.Солоденкова, М.С.Звонаренко

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», г.Волгоград, Российская Федерация
ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, г.Москва, Российская Федерация

В статье приведены клинические наблюдения по применению инновационного препарата тофацитиниб в лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА), резистентным к терапии стандартными болезнь-модифицирующими средствами. Показано, что тофацитиниб (ТОФА) в суточной дозе 10 мг обладает высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: тофацитиниб, ревматоидный артрит (РА).

Терапия ревматоидного артрита (РА) за последние годы претерпела очень существенные изменения. Это касается как стратегии лечения – ранняя активная терапия, терапия по принципам лечения до достижения цели (Treat to target), так и непосредственно спектра используемых лекарственных средств. К сожалению, широкое практическое применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) показало, что они не решают полностью проблему резистентности к терапии. Большинство ГИБП наиболее активно действуют в комбинации с метотрексатом (МТ), в то время как в монотерапии не превосходят его по выраженности клинического эффекта. Кроме того, существует проблема вторичной лекарственной резистентности к биологическим молекулам, которая связана в первую очередь с продукцией антител к препарату (особенно часто к моноклональным антителам –

МАТ) и приводит к потере эффекта на фоне продолжающейся терапии. Исходя из современной стратегии лечения РА, реальным успехом терапии может считаться достижение стойкой клинической ремиссии, или, как минимум стабильно низкой активности болезни. Как считает ряд авторов, в среднем от 40 до 60% больных недостаточно отвечают и на синтетические, и на биологические противоревматические препараты. Кроме того, часть проблем связана с тем, что ГИБП требуют парентерального пути введения (подкожного или внутривенного), что связано с риском постинъекционных/постинфузионных реакций, а также ведет к удорожанию и усложнению процесса лечения. Таким образом, существует потребность в разработке антиревматических лекарственных средств с другими механизмами действия и в иных лекарственных формах [1, 3]