

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ РЕЗИСТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Д. А. Попов, Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова, Н. А. Фофанова, И. А. Зборовская

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоградский государственный медицинский университет

В представленном исследовании продемонстрирована роль резистина в патогенезе остеоартроза. Высокая концентрация резистина была выявлена у пациентов с агрессивными формами заболевания. Уровень резистина в сыворотке крови достоверно коррелировал с маркерами системного воспаления и функциональной недостаточностью суставов. Таким образом, определение сывороточного резистина может служить дополнительным маркером прогрессирования остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболический синдром, ожирение, адипокины, резистин.

CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF SERUM RESISTIN DETERMINATION IN OSTEOARTHRITIC PATIENTS

D. A. Popov, B. V. Zavadovsky, L. E. Sivordova, N. A. Fofanova, I. A. Zborovskaya

The present study shows that resistin may have an important significance in pathogenesis of OA. Osteoarthritic patients with high serum resistin level have a more aggressive form of the disease. In this study serum resistin was clearly elevated and strongly correlated with systemic inflammation and functional impairment in OA. Thus, serum resistin could be used as a marker of OA progression.

Key words: osteoarthritis, metabolic syndrome, obesity, adipokines, resistin.

В последние годы появились данные о наличии связи между остеоартрозом (ОА) и ожирением [1, 3]. В литературе высказываются предположения о том, что ОА можно считать системным нарушением липидного обмена, проявляющимся нарушениями стромальной дифференцировки клеток адипо- и хондроцитоза [2, 5]. Эти предположения, а также данные об общности происхождения хондроцитов и адипоцитов дали основание выдвинуть гипотезу о том, что системные нарушения метаболизма жировой ткани могут объяснить некоторые аспекты патогенеза ОА [3]. Показано, что жировая ткань является эндокринным органом и источником синтеза гормонов жировой ткани — адипокинов. К ним относятся лептин, адипонектин, висфатин, резистин и некоторые другие. Кроме того, в клетках жировой ткани синтезируется множество провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа. Все эти компоненты могут активировать дегенеративные процессы в суставе и инициировать в нем воспалительные реакции.

При остеоартрозе в хрящевой ткани наблюдается увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, за метаболизм и продукцию которых отвечают адипокины. Последние могут влиять также на метаболизм липидов и глюкозы, ангио- и остеогенез, обмен хондроцитов, репродуктивную функцию. Кроме того, адипокины могут влиять на выработку других активных компонентов, участвующих в гомеостазе суставного хряща, таких как свободные жирные кислоты, инсулиноподобные факторы роста, простагландины, ингибитор активации плазминогена [2, 4]. Одним из наименее изученных адипокинов является резистин, продукт гена RSTN. Резистин представляет собой пептидный гормон, относящийся к классу богатых цистеином секретруемых белков семейства резистиноподобных моле-

кул (RELM). Его синонимами являются специфический секреторный фактор жировой ткани ADSF (Adipose Tissue-Specific Secretory Factor) и выявляемый в зоне воспаления FIZZ3 (Found in Inflammatory Zone). По литературным данным, уровень резистина повышен при сахарном диабете, гепатитах, заболеваниях легких, кишечника, некоторых видах опухолей. Малоизученным и противоречивым остается вопрос об уровне резистина при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов. В связи с этим исследования, посвященные изучению этого маркера при ОА, представляются актуальными.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных с остеоартрозом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 175 человек. Группу наблюдения составили 130 больных остеоартрозом, из них 78 женщин (60 %) и 52 мужчины (40 %) в возрасте от 34 до 77 лет. Контрольную группу составили 45 здоровых лиц, доноров городской станции переливания крови, из них 28 женщин (62,22 %) и 17 мужчин (37,78 %) в возрасте от 26 до 58 лет, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни и клинических проявлений ОА. Средний возраст женщин с остеоартрозом составил (49,26 ± 3,89) лет, мужчин — (51,31 ± 4,03) лет (везде $M \pm m$) и был сопоставим с группой сравнения ($p > 0,05$).

Исследование включало клиническое обследование пациентов (опрос, осмотр, оценка болевого синдрома), определение общепринятых лабораторных показателей и липидного спектра крови. Состояние суставов оценива-

лось методом ультразвуковой диагностики (на аппарате Sonoskype). Сывороточный уровень резистина определялся твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем (BioVendor, cat. No RD 191016100) до и после лечения. Определение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с помощью наборов ООО «Хема-Медика» (Санкт-Петербург).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании уровень резистина у здоровых женщин был выше, чем у здоровых мужчин, но отличия не были достоверными ($p > 0,05$, $t = 1,54$). У женщин он составил $(8,7 \pm 0,59)$ нг/мл, у мужчин $(7,3 \pm 0,64)$ нг/мл. Средний уровень резистина в сыворотке крови здоровых лиц обоего пола был $(7,9 \pm 0,52)$ нг/мл. Уровень нормальных значений резистина у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2d$, составил от 0,92 до 14,88 нг/мл.

Концентрация резистина у женщин с ОА была выше, чем у мужчин с ОА, но отличия не были достоверными ($p > 0,05$, $t = 1,27$). У больных ОА женщин концентрация резистина составила $(19,2 \pm 1,31)$ нг/мл, у больных ОА мужчин — $(16,8 \pm 1,21)$ нг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе и для женщин ($p < 0,001$, $t = 6,65$), и для мужчин ($p < 0,001$, $t = 4,4$). Средний уровень сывороточного резистина у больных остеоартрозом обоего пола составил $(18,1 \pm 1,29)$ нг/мл ($p < 0,001$, $t = 4,59$), что достоверно выше, чем в контрольной группе.

Для выяснения клинико-диагностического значения определения уровня резистина была изучена взаи-

мосвязь между концентрацией резистина и клиническими проявлениями остеоартроза, для чего пациенты были разделены на две группы: 1-я группа с повышенным и 2-я группа с нормальным уровнем резистина. Высокий уровень резистина (выше 14,88 нг/мл) был обнаружен в сыворотке крови у 33 женщин и 9 мужчин из 130 больных ОА (32,31 %), что было достоверно чаще, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Вторую группу составили 45 женщин и 43 мужчины, больных ОА, с нормальным уровнем резистина (ниже 14,88 нг/мл). В этих группах нами были изучены клинические проявления ОА в зависимости от уровня резистина в сыворотке крови. Данные представлены в табл. 1.

Видно, что у пациентов с высоким уровнем резистина в сыворотке крови достоверно чаще наблюдался следующий симптомокомплекс: полиостеоартроз с наличием вторичного синовита, продолжительностью заболевания более 10 лет, рентгенологической стадией III и IV, функциональной недостаточностью суставов II—III.

Вероятнее всего, повышение концентрации резистина в сыворотке крови у больных остеоартрозом патогенетически связано с прогрессированием заболевания. В недавно проведенных исследованиях была продемонстрирована связь между уровнем резистина и степенью нарушений хондро- и остеогенеза [5], а также влияние адипокинов на гомеостаз хряща [6].

Повышение концентрации резистина способствует увеличению синтеза интерлейкина-6, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли нейтрофилами, а также интерлейкина-12, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа макрофагами.

Таблица 1

Частота клинических проявлений остеоартроза в зависимости от уровня резистина в сыворотке

Клинические проявления ОА	Всего больных ОА, $n = 130$	I группа с высоким уровнем резистина, $n = 42$, (%)	II группа с нормальным уровнем резистина, $n = 88$, (%)	Достоверность
Количество пораженных суставов				
Моно- и олигоартроз	46	8 (19,05)	38 (43,18)	$\chi^2 = 7,24$ $p < 0,001$
Полиостеоартроз	84	34 (80,95)	50 (56,82)	
Форма заболевания				
Узелковая	41	18 (42,86)	23 (26,14)	$\chi^2 = 3,68$ $p = 0,055$
Безузелковая	89	24 (57,14)	65 (73,86)	
Наличие вторичного синовита				
С синовитом	61	37 (88,1)	24 (27,27)	$\chi^2 = 42,23$ $p < 0,001$
Без синовита	69	5 (11,9)	64 (72,73)	
Продолжительность заболевания				
До 5 лет	35	7 (16,67)	28 (31,82)	$\chi^2 = 31,17$ $p = < 0,001$
6–10 лет	49	8 (19,05)	41 (46,59)	
11–15 лет	30	14 (33,33)	16 (18,18)	
Свыше 15 лет	16	13 (30,95)	3 (3,41)	
Рентгенологическая стадия				
St I	14	1 (2,38)	13 (14,77)	$\chi^2 = 56,36$ $p < 0,001$
St II	76	18 (42,86)	58 (65,91)	
St III	30	17 (40,47)	13 (14,77)	
St IV	10	6 (14,29)	4 (4,55)	
Функциональная недостаточность суставов				
I	36	1 (2,38)	35 (39,77)	$\chi^2 = 56,16$ $p < 0,001$
II	68	20 (47,62)	48 (54,55)	
III	26	21 (50)	5 (3,68)	

Таблица 3

Корреляционные связи между уровнем резистина и функциональными индексами при остеоартрозе

Показатель	Коэффициент корреляции с резистином	Достоверность <i>p</i>
Индекс Лекена для гонартроза	0,339	0,029
Индекс Лекена для коксартроза	0,373	0,031
Индекс Драйзера для ОА кистей	0,182	0,083
Индекс WOMAC	0,413	0,036

Можно предположить, что резистин является новым важным элементом в гомеостазе суставных тканей и его повышение при дегенеративных болезнях суставов, прежде всего при ОА, можно рассматривать как новый патогенетический фактор этого заболевания.

В данном исследовании также была изучена взаимосвязь между лабораторными маркерами, отражающими степень воспаления при остеоартрозе, и уровнем резистина в сыворотке крови. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Взаимосвязь между лабораторными показателями воспаления и уровнем резистина в сыворотке крови, (*M ± m*)

Лабораторные показатели	I группа с высоким уровнем резистина <i>n</i> = 42	II группа с нормальным уровнем резистина <i>n</i> = 88	Достоверность
Скорость оседания эритроцитов	26,9 ± 2,1	17,1 ± 1,8	<i>t</i> = 3,28 <i>p</i> < 0,01
С-реактивный белок (норма < 5,0 мг/л)	12,8 ± 1,6	7,9 ± 1,3	<i>t</i> = 2,24 <i>p</i> < 0,05

Из табл. 2 видно, что имеется прямая зависимость между уровнем резистина в сыворотке крови больных ОА и лабораторными маркерами воспаления. В нашем исследовании у пациентов с высоким уровнем резистина были выявлены статистически достоверно более высокие концентрации С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, чем в группе с низким уровнем резистина. Полученные нами результаты косвенно подтверждают данные некоторых ученых о наличии у этого адипокина провоспалительных свойств. Предполагается, что резистин может инициировать и поддерживать воспаление в тканях сустава, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами / макрофагами. Косвенно это подтверждается тем, что по данным литературы, более высокий уровень резистина был обнаружен не только в сыворотке крови, но и в синовиальной жидкости суставов, которые были затронуты воспалительным процессом при ревматоидном артрите или ОА [5].

Нами были изучены корреляционные связи между уровнем резистина в сыворотке крови больных ОА, с одной стороны, и индексами, отражающими выраженность суставного синдрома при этом заболевании, с другой. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что наибольшие прямые корреляционные связи были выявлены между уровнем резистина и индексом WOMAC, альгофункциональным индексом Лекена для гонартроза, альгофункциональным индексом Лекена для коксартроза, то есть высокая концентрация сывороточного резистина коррелировала с высоким уровнем индексов, отражающих функциональные нарушения активности крупных суставов, характерные для больных с избыточной массой тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании для больных ОА в целом были характерны более высокие уровни резистина в сыворотке крови, чем в группе здоровых лиц. Повышенный уровень этого адипокина был обнаружен у 42 пациентов (32,31 %) с ОА. Для больных, имеющих высокий уровень резистина, было более характерно наличие полиостеоартроза с вторичным синовитом, продолжительностью заболевания более 10 лет, рентгенологической стадией III—IV, функциональной недостаточностью суставов III. У этих пациентов наблюдались также более высокие уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. Кроме того, была выявлена прямая положительная корреляционная связь концентрации резистина с индексом WOMAC, альгофункциональным индексом Лекена для гонартроза и коксартроза. Можно предположить, что резистин, вырабатываемый адипоцитами, при остеоартрозе может действовать как инициирующий и поддерживающий воспаление в тканях сустава фактор. Это дает возможность оценить взаимосвязь между ожирением и патогенезом остеоартроза и по-новому взглянуть на перспективы профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Носкова А. С., Красивина И. Г., Долгова Л. Н. // Тер. архив. — 2007. — Т. 79. — № 5. — С. 29—31
2. Alsalameh S., Amin R., Gemba T., et al. // Arthritis Rheum. — 2004 — Vol. 50, № 5. — P. 1522—1532.
3. Aspden R. M., Scheven B. A., Hutchison J. D., et al. // Lancet. — 2001 — Vol. 357, № 7. — P. 1118—1120.
4. Banerjee R. R., Lazar M. A. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 25970—25973.
5. Csaki C., Matis U., Mobasheri A., et al. // Histochem. — Cell. Biol. — 2007 — Vol. 128, № 6. — P. 507-520.
6. Gegout P. P., Francin P. J., Mainard D., et al. // Joint Bone Spine. — 2008 — Vol. 75, № 6. — P. 669—671.

Контактная информация

Заводовский Борис Валерьевич — д. м. н., зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов НИИ КиЭР РАМН, e-mail: rebma@mail.ru