

**М.В. Стигар**  
**М.А. Станіславчук**

Вінницький національний  
медичний університет  
ім. М.І. Пирогова

## ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ЛЕПТИНУ

**Ключові слова:** лептин,  
ревматоїдний артрит.

У дослідження включено 78 хворих на ревматоїдний артрит (РА) жіночої статі віком  $50,2 \pm 12,1$  року та 30 практично здорових осіб контрольної групи, репрезентативних за віком і статтю. Оцінено ефективність стандартного лікування залежно від рівня лептину в крові. Встановлено, що у хворих на РА виявляють значне підвищення рівня лептину в крові. У пацієнтів із високим рівнем лептину ( $>32,5$  нг/мл) ефективність лікування за динамікою показників кількості болісних, набряклих суглобів, ШОЕ та DAS28 була найнижчою. Водночас максимальну динаміку досліджуваних показників через 12 та 24 тиж спостерігали у групі пацієнтів із низьким вмістом лептину в крові (12,8 нг/мл). У цій групі виявлено найбільшу кількість респондерів за ACR20 та ACR50. Отримані дані свідчать, що високий вміст лептину в крові хворих на РА є предиктором резистентності до лікування.

### ВСТУП

В останні роки з'явилися дані про те, що перебіг ревматоїдного артриту (РА) певною мірою залежить від співвідношення гормонів жирової тканини (адипокінів) — лептину та адипонектину (Chen X., Lu J. et al., 2013). Водночас у ряді робіт продемонстровано, що при РА виявляють порушення у стромальному диференціюванні клітин адипозогенезу та хондрогенезу, які репрезентуються дисбалансом адипокінів (Conde J., Scotese M. et al., 2012). Лептин є метаболічним гормоном, але, як показано в ряді досліджень, він функціонує як прозапальний цитокін (Lago R., Gomez R. et al., 2008; Morikawa K., Hanada H. et al., 2013). Передбачається, що за рахунок подвійного механізму дії (як гормону і як цитокіну) лептин взаємозв'язує імунні та запальні процеси в нейроендокринній системі (Targońska-Stepniak B., Dryglewska M. et al., 2010; Dessein P.H., Norton G.R. et al., 2013).

З урахуванням цих даних можна припустити, що дисадипокінемія може виступати обтяжуючим маркером несприятливого перебігу РА та ймовірним предиктором його резистентності до лікування.

Мета дослідження — оцінити ефективність і безпеку стандартного лікування хворих на РА залежно від рівня лептину.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінкської декларації та схвалено Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова. Усі хворі дали письмову згоду на участь у дослідженні. Відповідно з цілями і завданнями дослідження нами обстежено 78 хворих на РА жіночої статі й 30 здорових осіб контрольної групи, репрезентативних за віком та статтю. Діагноз РА встанов-

лювали відповідно до критеріїв, запропонованих Американською колегією ревматологів (ACR) спільно з Європейською антиревматичною лігою (Aletaha D., 2010). Рівень лептину в сироватці крові визначали імуноферментним методом, використовуючи стандартні набори фірми «DRG», Німеччина.

Для оцінки активності РА використовували індекс активності DAS28 (DiseaseActivityScore), який розраховували за формулою, запропонованою van der D.M. Heijdeet та співавторами (2000). Також оцінювали загальний стан здоров'я за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), де мінімальне значення (відсутність симптомів і ознак захворювання) було рівне нулю, а максимальне значення (найвищий ступінь вираженості захворювання) — 100 (Meenan R.F. et al., 1980).

Для оцінки зв'язку між ефективністю лікування хворих на РА та рівнем лептину в крові хворих усіх досліджуваних розподілили за процентильним розподілом на три групи. До 1-ї групи увійшов 21 пацієнт із найнижчим рівнем лептину  $<12,8$  нг/мл ( $<25$ -ї процентилі). До 2-ї групи увійшли 37 хворих (25–75-та процентиль), у яких рівень лептину становив 12,8–32,5 нг/мл. Хворі 3-ї групи (20 осіб) мали найвищий рівень лептину —  $>32,5$  нг/мл ( $>75$ -ї процентилі).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартного програмного пакета «Statistica 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХР910А374605FA). Досліджувані величини представлено у вигляді: середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ). Для оцінки різниці між групами застосовували параметричний критерій Стюдента. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ . При визначенні відмінностей між частками користувалися методом Фішера.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати дослідження засвідчили, що у хворих на РА виявляють значне, майже у 4 рази ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня лептину в крові порівняно із групою здорових осіб (табл. 1).

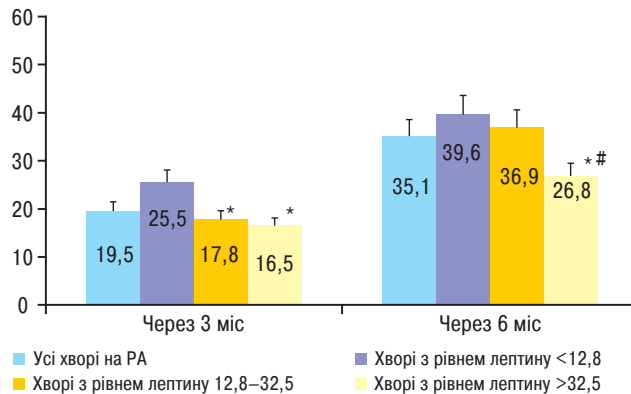
**Таблиця 1**  
Основні параметри композиції тіла та рівні адипокінів у хворих на РА порівняно з особами контрольної групи (M±SD)

Характеристика	Здорові (n=30)	Хворі на РА (n=78)
Вік, років	50,2±6,1	50,2±12,1
Маса тіла, кг	70,7±10,6	71,7±14,1
Зріст, см	163,8±6,58	163,3±5,62
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	26,8±4,85	26,8±4,8
Рівень лептину, нг/мл	6,29 ±3,24	23,7 ±14,8*

\*Достовірні відмінності стосовно групи «здорові».

Процентильний розподіл хворих за рівнем лептину в крові показав (табл. 2), що хворі з різними рівнями лептину відрізнялися між собою за вираженістю суглобового синдрому. Так, при низькому значенні лептинемії (<25-ї процентиля), або <12,8 нг/мл кількість болісних суглобів (КБС) до лікування в середньому становила 10,5±2,87. При зростанні лептинемії від 25-ї до 75-ї процентиля (від 12,8 до 32,5 нг/мл) КБС зростає до 11,0±2,65, а при максимальному значенні лептинемії цей показник становив 12,2±3,9.

Аналіз ефективності лікування залежно від рівня лептину свідчив, що через 12 тиж стандартної терапії динаміка суглобового синдрому була мінімальною у хворих із рівнем лептину >75-ї процентиля (>32,5 нг/мл). У цієї категорії пацієнтів зменшення КБС впродовж зазначеного терміну становило всього 16,5±5,3%. При цьому частка покращання у хворих із найнижчими рівнями лептину (<12,8 нг/мл — до 25-ї процентиля) виявилася максимальною і становила >25%. Через 24 тиж терапії різниця в динаміці КБС між групами хворих із максимальними і мінімальними рівнями лептину була ще більшою — 26,8±18,3 та 39,6±18,4% відповідно (див. табл. 2, рис. 1).



**Рис. 1.** Динаміка частки покращання КБС хворих на РА під впливом лікування залежно від рівня лептину

На рис. 1–3: \*достовірні відмінності щодо відповідних показників групи з рівнем лептину <12,8 нг/мл; \*достовірні відмінності щодо відповідних показників групи з рівнем лептину 12,8–32,5 нг/мл

При характеристиці динаміки кількості набряклих суглобів (КНС) ми відзначили ті самі закономірності — частка покращання (зменшення КНС) у хворих із низькими значеннями лептину була більшою порівняно з такою у хворих із високим значенням цього показника. Різниця наростала до 24-го тижня спостереження.

Максимальні відмінності в динаміці лікування спостерігали за показником «загального стану здоров'я» (ЗСЗ). Встановлено, що у хворих із рівнем лептину <12,8 нг/мл через 12 тиж лікування ЗСЗ мав позитивну динаміку на рівні 19,18±14,8%, а до 24-го тижня спостереження зріс до 42,64±30,0%, в той час як у пацієнтів із високим значенням лептину в крові на 24-й тиждень спостереження динаміка ЗСЗ становила усього 27,1±15,4% (див. табл. 2, рис. 2).

Результати проведеного нами дослідження показали, що для хворих на РА з високим рівнем лептину в крові властиві значно вищі показники активності запального процесу (табл. 3). Так, із підвищенням рівня лептину від 25-ї до 75-ї процентиля показник активності запального процесу ШОЕ мав тенденцію до підвищення. При рівні лептину >32,5 нг/мл значення ШОЕ

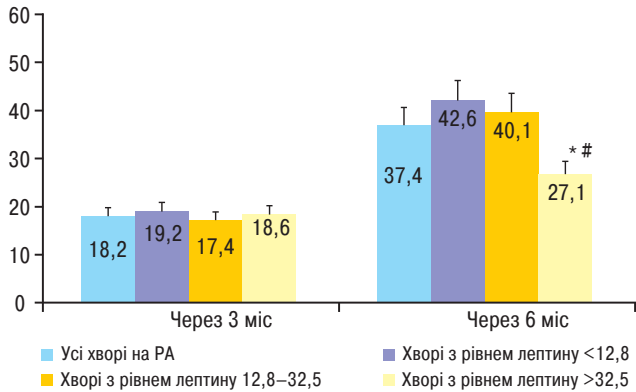
**Таблиця 2**

**Динаміка клінічних даних у хворих на РА залежно від рівня лептину (M±SD)**

Показник, %	Динаміка клінічних даних у хворих на РА залежно від рівня лептину (M±SD)		
	<25-ї процентиля ≤12,8 (8,3±2,9) n=20	25–75-та процентиля 12,8–32,5 (20,7±5,6) n=38	>75-ї процентиля >32,5 (44,7±9,4) n=20
КБС	До лікування	10,5±2,87	12,2±3,90
	Після 12 тиж лікування	7,90±2,81	10,2±3,38*
	Частка покращання	25,5±13,5	16,5±5,31*
	Після 24 тиж лікування	6,33±2,76	8,95±3,79*
КНС	До лікування	39,6±18,4	26,8±18,3*
	Після 12 тиж лікування	9,57±3,65	11,75±3,58
	Частка покращання	39,6±18,4	26,8±18,3*
	Після 24 тиж лікування	7,71±3,68	9,75±2,83
ЗСЗ	До лікування	21,1±14,2	16,1±9,21
	Після 12 тиж лікування	5,67±3,50	8,45±3,28*
	Частка покращання	40,3±26,1	28,1±17,31
	Після 24 тиж лікування	4,3±2,76	28,1±17,31
ЗСЗ	До лікування	54,76±9,28	60,25±13,8
	Після 12 тиж лікування	43,81±8,93	48,8±11,6
	Частка покращання	19,18±14,78	18,6±7,56
	Після 24 тиж лікування	30,9±16,0	44,1±13,42*
Частка покращання	До лікування	42,64±30,0	27,1±15,4*
	Після 24 тиж лікування	40,1±26,7	27,1±15,4*

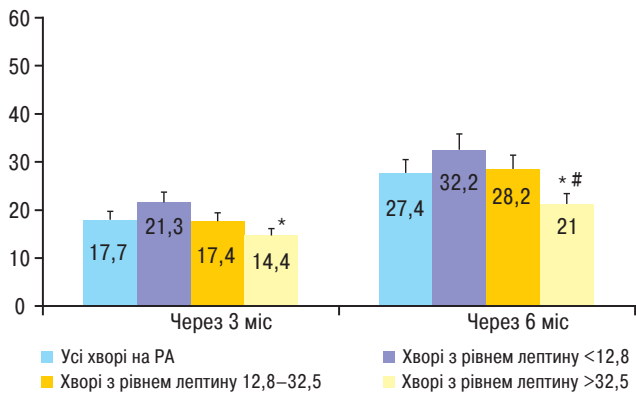
У табл. 2–4: \*достовірні відмінності щодо відповідних показників групи з рівнем лептину ≤12,8 нг/мл; \*достовірні відмінності щодо відповідних показників групи з рівнем лептину 12,8–32,5 нг/мл.

у хворих було максимальним ( $34,6 \pm 10,7$  мм/год), тоді як у осіб із рівнем лептину  $< 12,8$  нг/мл значення ШОЕ становило  $29,1 \pm 5,53$  мм/год. Після 12 тиж лікування пацієнти з рівнем лептину до 25-ї перцентилі мали найнижче ( $p < 0,05$ ) значення ШОЕ порівняно із хворими, в яких величина лептину була на рівні від 25-ї до  $\geq 75$ -ї перцентилі. Інтегральний показник активності запального процесу (DAS28) був також максимальним у хворих із рівнем лептину  $> 75$ -ї перцентилі.



**Рис. 2.** Динаміка частки покращання 3С3 у хворих на РА під впливом лікування залежно від рівня лептину

Що стосується динаміки цих показників під впливом лікування, то гіперлептинемія виявилася фактором резистентності до лікування. Після 24 тиж терапії хворі з рівнем лептину  $< 12,8$  нг/мл мали достовірно кращу динаміку як за ШОЕ (рис. 3), так і за DAS28 —  $32,21 \pm 13,4$  та  $21,6 \pm 10,1\%$  відповідно (див. табл. 3).



**Рис. 3.** Динаміка частки покращання ШОЕ у хворих на РА під впливом лікування залежно від рівня лептину

**Динаміка ШОЕ та DAS28 у хворих на РА залежно від рівня лептину (M±SD)**

Показник, %		Динаміка ШОЕ та DAS28 у хворих на РА залежно від рівня лептину (M±SD)		
		<25-ї перцентилі ≤12,8 (8,3±2,9) n=20	25–75-та перцентиль 12,8–32,5 (20,7±5,6) n=38	>75-ї перцентилі >32,5 (44,7±9,4) n=20
ШОЕ (мм/год)	До лікування	29,1±5,53	31,4±7,00	34,6±10,7'
	Після 12 тиж лікування	22,8±4,60	25,7±5,19'	28,2±5,18'
	Частка покращання	21,3±7,85	17,4±8,86	14,4±16,6
	Після 24 тиж лікування	19,8±5,52	22,2±5,40	26,0±5,36**
DAS28	До лікування	5,76±0,63	5,93±0,61	6,17±0,81
	Після 12 тиж лікування	5,09±0,65	5,39±0,55	5,64±0,63'
	Частка покращання	11,6±5,14	8,93±3,61	8,35±3,41'
	Після 24 тиж лікування	4,51±0,75	4,76±0,73	5,32±0,76**
	Частка покращання	21,6±10,1	19,6±9,76	13,69±7,38**

Ефективність терапії хворих на РА залежно від рівня лептину згідно з критеріями ефективності лікування ACR наведено в табл. 4.

**Таблиця 4**

**Ефективність терапії хворих на РА залежно від рівня лептину згідно з критеріями ACR**

Критерії відповіді	<25-ї перцентилі <12,8 (8,3±2,9) n=21		25–75-та перцентиль 12,8–32,5 (20,7±5,6) n=37		>75-ї перцентилі >32,5 (44,7±9,4) n=20	
	n	%	n	%	n	%
	ACR20	5	24	4	11	1
ACR20	12	57	18	48,6	5	25**
ACR50	4	19	3	8	1	5

Найкращі результати лікування спостерігали у групі пацієнтів із мінімальним рівнем лептину в крові —  $< 12,8$  нг/мл. Так, через 12 тиж лікування у цій групі респондерів за критерієм ACR20 було 24% хворих, а через 24 тиж терапії таких було уже 57%, і 19% хворих цієї групи були респондерами за критерієм ACR50.

Водночас серед пацієнтів, у яких рівень лептину був  $> 32,5$  нг/мл, через 12 тиж лікування респондерами за ACR20 були лише 1 (5%) хворий, а після 24 тиж терапії критерію ACR20 відповідали 25%, а ACR50 — лише 1 (5%) пацієнт.

## ВИСНОВКИ

У хворих на РА зареєстровано значне підвищення рівня лептину в крові, яке асоціюється з високою активністю запального процесу. Ефективність лікування хворих на РА залежить від вмісту лептину в крові. Високі значення лептину є маркером активності запального процесу і фактором резистентності до лікування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.*, 62(9): 2569–2581.
- Chen X., Lu J. et al. (2013). Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? *Cytokine Growth Factor, Rev.* 24(1): 83–89.
- Conde J., Scotece M. et al. (2012) Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes, 45: 365–368.
- Dessein P.H., Norton G.R. et al. (2013) Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adipo-

**Таблиця 3**

nectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators Inflamm.*, 10(3): 115–119.

**Lago R., Gomez R., Otero M. et al.** (2008) A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and proinflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis-Cartilage*. 16(9): 1101–1119.

**Meenan R.F., Gertman P.M., Mason J.H.** (1980) Measuring health status in arthritis the Arthritis Impact Measurement. *Arthr. Rheum.*, 23: 146–152.

**Morikawa K., Hanada H. et al.** (2013) All-trans retinoic acid displays multiple effects on the growth, lipogenesis and adipokine gene expression of AML-1 preadipocyte cell line. *Cell Biol. Int.*, 37(1): 36–46.

**Targońska-Stepniak B., Dryglewska M. et al.** (2010) Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 30(6): 731–737.

**van der Heijde D. et al.** (2000) Impact of rheumatoid arthritis on physical function during the first five years. No longer a question mark? *Rheumatol.*, 39: 579–580.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЛЕПТИНА

**М.В. Стыгар, Н.А. Станиславчук**

**Резюме.** В исследование включено 78 больных ревматоидным артритом (РА) женского пола в возрасте  $50,2 \pm 12,1$  года и 30 практически здоровых лиц контрольной группы, репрезентативных по возрасту и полу. Оценена эффективность стандартного лечения в зависимости от уровня лептина в крови. Установлено, что у больных РА отмечено значительное повышение уровня лептина в крови. У пациентов с высоким уровнем лептина ( $>32,5$  нг/мл) эффективность лечения по динамике показателей количества болезненных, отечных суставов, СОЭ и DAS28 была самой низкой. В то же время максимальную динамику исследуемых показателей через 12 и 24 нед наблюдали в группе пациентов с низким содержанием лептина в крови ( $12,8$  нг/мл). В этой груп-

пе выявлено наибольшее количество респондеров по ACR20 и ACR50. Полученные данные свидетельствуют, что высокое содержание лептина в крови больных РА является предиктором резистентности к лечению.

**Ключевые слова:** лептин, ревматоидный артрит.

### EFFICACY OF STANDARD TREATMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS DEPENDED ON LEVEL OF LEPTIN

**M.V. Stygar, M.A. Stanislavchuk**

**Summary.** 78 females with rheumatoid arthritis (RA) aged  $50.2 \pm 12.1$  years and 30 healthy control group representative by age and sex were included in study. The standard treatment efficiency depending on the blood leptin level was studied. A significant increase in leptin blood levels in RA patients was found. In patients with high levels of leptin (above 32.5 ng/ml) such treatment efficiency indicators as the dynamics of painful and swollen joints count, ESR and DAS28 was the lowest. At the same time the maximum dynamic of the studied parameters after 12 and 24 weeks was observed in the patients with low leptin levels ( $< 12.8$  ng/ml). The largest number of responders by ACR20 and ACR50 was identified in this group. These data indicate that a high leptin level in patients with RA is predictive of resistance to treatment.

**Key words:** leptin, rheumatoid arthritis.

#### Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович  
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова  
E-mail: mstanislav53@yahoo.com

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### 5 рекомендацій врачам-практикам

*О.А. Федорова*

Не следует применять компьютерную томографию в качестве мониторинга для оценки сомнительных очаговых изменений в легких чаще или в течение более длительного периода, чем это предусмотрено в действующих рекомендациях.

Не следует в рутинном порядке для лечения пациентов с легочной гипертензией, развившейся вследствие дисфункции левого желудочка или болезней легких, сопровождающихся гипоксемией, применять фармакологическое лечение новейшими вазоактивными препаратами, одобренными лишь для лечения при легочной артериальной гипертензии.

Пациентам, госпитализированным по поводу острой патологии и выписанным из стационара с поддерживающей оксигенотерапией, не следует продолжать применение оксигенотерапии без оценки степени гипоксемии.

Не следует применять методику торакальной компьютерной томографии (ангиографии) для оценки возможной эмболии легочной артерии с низкой клинической вероятностью ее развития и негативным результатом высокочувствительного теста на D-димеры.

Не следует проводить компьютерную томографию в качестве скрининга на выявление рака легких у пациентов с низким риском его развития.

Множество медицинских сообществ вносят вклад в развитие инициативы «Choosing Wisely». Кампания стартовала около 10 лет назад по инициативе Фонда Американского совета по внутренней медицине (American Board of Internal Medicine Foundation) с намерением включить практикующих врачей в процесс выявления широко применяемых исследований и лечебных методик, не имеющих достаточной доказательной базы.

**Pullen L.P.** (2013) Choosing Wisely: Pulmonary Care Approaches to Question. *Medscape*, November 01 ([www.medscape.com/viewarticle/813718](http://www.medscape.com/viewarticle/813718)).