

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ И
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕВМАТОЛОГИИ"**

**ГОУ ВПО «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ.**

На правах рукописи

ПОЛЯКОВА ЮЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА

**КЛИНИКО – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ
ВИСФАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ
ОСТЕОАРТРОЗОМ И РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ**

14.01.22 - Ревматология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Б.В. Заводовский

Волгоград 2015

Оглавление

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	9
Часть I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.	19
ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОАРТРОЗА.	41
ГЛАВА 3. АДИПОКИНЫ. РОЛЬ ВИСФАТИНА В НОРМЕ И В ПАТОЛОГИИ.	65
Часть 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	85
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ	85
4.1 Больные остеоартрозом	85
4.2 Больные ревматоидным артритом	94
ГЛАВА 5. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	104
5.1. Определение уровня висфатина в сыворотке крови методом ИФА.	104
5.2. Дополнительные иммунологические и общеклинические лабораторные методы исследования.	105
5.3. Общеклинические методы исследования.	106
5.4. Определение оценки боли и функции суставов при остеоартрозе.	106
5.5. Ультразвуковое исследование суставов	107
5.6. Статистическая обработка полученных результатов.	107
ГЛАВА 6. УРОВЕНЬ ВИСФАТИНА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ И У ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ.	108
1.1. Уровень висфатина у здоровых лиц.	108
1.2. Уровень висфатина у больных с остеоартрозом.	110
1.3. Уровень висфатина и клинические проявления заболевания на фоне снижения массы тела пациентов с остеоартрозом.	118

ГЛАВА 7. УРОВЕНЬ ВИСФАТИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ	
АРТРИТОМ.	122
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	148
ВЫВОДЫ	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	160
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	161

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЦЦП – Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

ВАШ - визуальная аналоговая шкала

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ГКБСМП – городская клиническая больница скорой медицинской помощи

ГКС – глюкокортикоиды

ГОУ ВПО – Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

ГУЗ – государственное учреждение здравоохранения

ГАУЗ - государственное автономное учреждение здравоохранения

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

КИА – коллаген-индуцированный артрит

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

мм - миллиметр

МПКТ - минеральная плотность костной ткани

МРТ - Магнитно-резонансная томография

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ОА - остеоартроз

РА - ревматоидный артрит

РАМН – Российская академия медицинских наук

РЗ - ревматические заболевания

РНК - рибонуклеиновая кислота

РФ - ревматоидный фактор

СД – сахарный диабет

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

СФ - синовиальные фибробласты

СХК - субхондральная кость

Т-клетки – Т-лимфоциты

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФК - функциональный класс

ФНС - функциональная недостаточность суставов

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ACR - Американский колледж ревматологов
(American College of Rheumatology)

ADAMTS – металлопептидазы дизинтегрин тромбоспондина и металлопротеиназ (a disintegrin and metalloproteinase domain with thrombospondin type-1 modules)

АРО866 - низкомолекулярный ингибитор ферментативной функции висфатина

CD - маркеры клеточной поверхности лейкоцитов (cluster of designation)

COX - циклооксигеназа (Cyclooxygenase)

CSF - колониестимулирующие факторы (Colony-Stimulating Factor)

DAS-28 - индекс активности заболевания (по 28 возможным суставам) (disease activity score)

DC - дендритные клетки (Dendritic cells)

DR - рецепторы DR (Death Receptor), относящиеся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли

EULAR – Европейская лига против ревматизма (The European League Against Rheumatism)

G-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Granulocyte Colony Stimulating Factor)

GDF5 - фактор дифференцирования роста 5

HLA - главный генный комплекс гистосовместимости человека

HLA - DR - D-связанные антигены, HLA экспрессированные на молекулах класса II В-лимфоцитов, моноцитов и активированных Т-лимфоцитов

HLA-Dw - определенная зона HLA, антигены которой неокончательно классифицированы ВОЗ

HRP – пероксидаза хрена (Horseradish peroxidase)

ICAM-1 - молекула межклеточной адгезии 1 типа, молекула эндотелиальных клеток (intercellular adhesion molecule-1).

Ig - иммуноглобулин

IL - интерлейкин

IFN - интерферон (Interferon)

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста (insulin like growth factor)

MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактант-1 (Monocyte Chemoattractant Protein1)

M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор (Macrophage Colony Stimulating Factor)

miRNA – микроРибонуклеиновая кислота (microRNA)

MMP - металлопротеиназа (Matrix metalloproteinase)

NAD – никотинамид аденин динуклеотид (Nicotinamide adenine dinucleotide)

NADH – никотинамид аденин динуклеотид (nicotinamide adenine dinucleotide)

Nampt – никотинамид фосфорибозил трансфераза (Nicotinamide phosphoribosyl transferase)

NF- κ B – ядерный фактор-каппа В (nuclear factor kappa B)

NGF – фактор роста нервов (Nerve growth factor)

NMN – никотинамид моноклеотид (nicotinamide mononucleotide)

Nmnat – моноклеотид никотинамид аденилтрансфераза (nicotinamide mononucleotide adeniltransferazy)

NO - монооксид азота

OARSI - Международное общество по изучению остеоартроза

PBEF1 – фактор 1, стимулирующий колонии пре-В клеток (pre-B-cell colony-enhancing factor 1)

Pg – простагландины

PRPP - 5-фосфорибозил-1-пирофосфата (5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate)

PTPN22 - ген протеина тирозин фосфотазы 22

SAA - сывороточный амилоидный белок (Serum amyloid A)

TGF- β - трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor beta 1)

Th – Т-хелперы

TNF- α - фактор некроза опухоли

VCAM-1 - адгезивная молекула сосудистых клеток (vascular cell adhesion molecule)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor)

WOMAC - шкала тяжести остеоартроза, разработанная в университетах Западного Онтарио и Мак-Мастера (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечено значительное увеличение частоты ревматических заболеваний, особенно с аутоиммунными и иммунокомплексными механизмами патогенеза. За период с 2009 по 2010 годы заболеваемость болезнями костно-суставной системы увеличилась с 13.356 до 13.653 на 100.000 взрослого населения [19]. Временная нетрудоспособность, связанная с данной патологией, по частоте встречаемости находится на третьем месте, а по числу дней временной нетрудоспособности — на втором [100, 348]. Неутешительная статистика свидетельствует о том, что в России 40% людей старше 70 лет страдают деформирующим остеоартрозом, а 25% из них не могут переносить ежедневные физические нагрузки [102]. Более половины больных с диагнозом «Ревматоидный артрит» оказываются нетрудоспособными уже через 10 лет после начала развития заболевания, а 80% из их числа постоянно испытывают сильные боли, существенно ухудшающие качество жизни [100]. Несмотря на то, что РЗ включают более 80 болезней и синдромов, медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в значительной степени связана с остеоартрозом [14] и ревматоидным артритом [83].

ОА – самое частое заболевание суставов [23], клинические симптомы которого в целом наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [69]. Рентгенологические признаки ОА обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, но частота и тех и других нарастает с возрастом [11, 84]. У лиц с диагнозом ОА коленного сустава примерно в два раза увеличивается вероятность продолжительности временной нетрудоспособности и примерно на 40-50 % выше риск стойкой нетрудоспособности по сравнению с населением в целом [100]. Около 2% всех дней нетрудоспособности связаны с ОА коленного сустава [348].

На втором месте среди болезней суставов стоит ревматоидный артрит – распространённое (около 1% населения планеты) аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся симметричным эрозивным артритом и широким спектром внесуставных проявлений [55]. В мире ревматоидным артритом страдают около 58 млн. человек [83]. Хотя этиология заболевания до конца не выяснена, патогенез РА характеризуется активизацией клеток иммунной системы [233]. В результате происходит выработка повышенного количества провоспалительных цитокинов, снижение синтеза противовоспалительных цитокинов, сопровождающиеся активацией и пролиферацией синовиальной ткани [178]. Дискоординация синтеза цитокинов в конечном итоге приводит к прогрессирующему разрушению хрящевой и костной ткани с нарушением функции суставов [233, 354].

В патогенезе суставных болезней в настоящее время важная роль отводится полиморбидности, и данные заболевания рассматриваются не только с позиции локальной суставной патологии, но и с позиции нарушения многих факторов обмена веществ [62]. В последнее десятилетие доказана близость многих патогенетических механизмов развития ревматического воспаления к процессам атеросклероза и атероматоза [319]. Ревматические заболевания могут рассматриваться как дополнительные факторы риска раннего развития инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза крупных сосудов [163, 319]. В ряде исследований показано, что продолжительность жизни пациентов с ревматоидным артритом на 10-15 лет короче, чем в популяции [316]. Частота «инфекционной» смерти при РА в 9 раз, «почечной» - в 7 раз, «желудочно-кишечной» - в 2 раза выше, чем в популяции. 40% летальных исходов у больных с РА составляет смерть от сердечно-сосудистой патологии, в том числе связанной с развитием раннего и тяжелого атеросклероза [163].

В последние годы активно изучается роль жировой ткани в патогенезе РЗ. L.M. Berstein обратил внимание на способность компонентов жировой ткани быть мишенью для соответствующих аутоантител [150]. В жировой ткани кроме адипоцитов сосредоточены клетки соединительной ткани, нервные клетки и клетки иммунной системы [265]. Жировая ткань функционирует как сложная многокомпонентная регулирующая система, реагируя на афферентные сигналы от традиционных гормонпродуцирующих органов, центральной нервной системы и выделяет большое количество биоактивных веществ [273]. Большой научный интерес представляет группа адипокинов [123], в которую входят лептин [209], адипонектин [361], резистин [362], висфатин и некоторые другие [121]. Эти адипокины соответствуют классическому определению цитокинов, имеющих плеiotропные эффекты в зависимости от места их синтеза, точек приложения, микроокружения и концентрации [226]. Функции этих адипокинов, их влияние на иммунологические и воспалительные пути широко изучаются в течение последних десяти лет [34, 35, 81, 361, 392]. Кроме того, в клетках жировой ткани синтезируется множество провоспалительных факторов: IL-1, IL-6 [265], IL-8 [159], TNF- α [246] и др. Адипокины влияют на ряд важных процессов в организме: на метаболизм липидов и глюкозы [107], ангиогенез [342], апоптоз клеток [136, 137], опухолевый рост [393], костный обмен, обмен хондроцитов [218], репродуктивную функцию [1]. Кроме того, адипокины влияют на выработку других активных компонентов гомеостаза суставного хряща, таких как свободные жирные кислоты, инсулиноподобные факторы роста [107, 145], провоспалительные цитокины [139], простагландины, ингибитор активации плазминогена [364]. Все эти компоненты могут активировать дегенеративные процессы в суставе и вызывать в нем воспалительные реакции.

В последние годы активно изучаются свойства висфатина [25, 37]. Его функции долгое время были неясными, но эпидемиологические и клинические данные продемонстрировали, что уровни висфатина в циркулирующих клетках крови напрямую коррелируют с индексом массы тела [11], окружностью талии и индексом инсулиновой резистентности [11, 204]. Считается, что висфатин участвует в патогенезе сосудистых осложнений диабета: обладает инсулин-имитирующим действием, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами [24, 339]. Подобно инсулину, он связывает инсулиновый рецептор и стимулирует аутофосфорилирование рецепторов и фосфорилирование белков по гидроксильным группам тирозина, включая белки-субстраты рецептора инсулина. Этот адипокин имеет другие места связывания с рецепторами клеточной поверхности, нежели инсулин, и не конкурирует с ним [24].

Китайские ученые отметили значительную обратную связь между висфатином и возрастом, функциональные взаимосвязи между висфатином и холестерином липопротеидов высокой плотности, независимо от пола и ИМТ [358, 391]. В ряде работ было показано, что уровень сывороточного висфатина изменяется на фоне лечения биологическими препаратами (ритуксимаб) за несколько недель до изменения клинко-лабораторных показателей (С-реактивный протеин, индекс DAS28) и может прогнозировать последующее обострение болезни у пациентов с РА [169].

Экспериментально было установлено, что ингибирование висфатина эффективно снижает активность КИА у мышей, что сопоставимо с эффектом этанерцепта [161]. В эксперименте висфатин проявляет провоспалительные и иммуномодулирующие свойства [322, 418], стимулирует процесс ангиогенеза при гипоксических состояниях в синовии [192]. Предполагается, что висфатин влияет на синтез биологически активных веществ, играющих важную роль в патогенезе ОА

и РА, что дает возможность по новому увидеть взаимосвязи ожирения и ОА, ревматической кахексии и прогрессирования РА, летальностью больных.

Патогенез РА и ОА отличается. Однако последние данные по влиянию на синовиальную и хрящевую ткань активированных Т- и В-клеток, активация провоспалительных цитокинов, гормонов роста, хемокинов, металлопротеиназ матрикса и гидролитических катепсинов, провоспалительных цитокинов, их участие в воспалительных реакциях позволяют говорить о некоторой общности процессов разрушения суставной ткани при ОА и РА [208, 226]. Современная концепция патогенеза ОА предполагает значимую роль хронического синовиального воспаления [58, 239, 373], которое приводит к прогрессированию деструкции хряща и имеет немаловажное значение для развития боли. У большинства пациентов с ОА даже при отсутствии явного вторичного синовита в пораженных суставах имеются признаки воспалительного процесса [103], локальная гиперпродукция IL-1, TNF- α , усиление синтеза простагландинов и активности металлопротеиназ.

Данные морфологического исследования тканей сустава при ОА показывают наличие в синовии неоангиогенеза – характерного процесса для воспалительных артропатий (в том числе для РА) [339]. Однажды начавшееся высвобождение биологически активных веществ способствует поддержанию воспаления в тканях сустава с последующим повреждением синовиальной оболочки с развитием реактивного синовита при ОА и повышением продукции провоспалительных цитокинов [145, 351]. Освобождающиеся протеогликаны, продукты распада хондроцитов и коллагена, обладают антигенными свойствами и могут служить источниками аутоиммунных реакций, характерных для РА [170]. Однако, при своевременном исключении факторов риска и адекватной терапии при ОА возможна репарация тканей сустава [42, 70, 99]. Для РА характерно

неуклонно прогрессирующее течение с постепенным вовлечением в процесс новых групп суставов [285]. Интенсивность катаболических процессов усиливают провоспалительные цитокины [239], выделяемые в большом количестве клетками «белой жировой ткани» [273].

Изучение биомеханизмов стимуляции и поддержания хронического воспалительного процесса позволит диагностировать раннюю стадию болезней, когда клинических проявлений еще мало или практически нет, а патологический очаг уже сформирован. Разработка новых лекарственных препаратов, влияющих на развитие хронического воспалительного процесса на самом начальном этапе, позволит блокировать многие суставные заболевания до формирования необратимых изменений в хрящевой ткани.

Создание методов ранней диагностики является важным ключом в решении проблемы заболеваний суставов, в предотвращении развития и обратной динамике структурных изменений, сохранении нормального гомеостаза сустава. По данным литературы на гомеостаз сустава и синтез интерлейкинов влияет уровень адипокинов в сыворотке крови [2, 123, 124], и в частности - уровень висфатина [418]. Таким образом, изучение уровня висфатина при ОА и РА представляется актуальной и перспективной задачей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Уточнить отдельные звенья патогенеза ревматоидного артрита и остеоартроза на основании анализа уровня висфатина в сыворотке крови во взаимосвязи с клиническими проявлениями и лабораторными маркерами воспалительного процесса при ОА и РА. Оценить возможное снижение уровня воспаления на фоне уменьшения массы тела пациентов с ОА. Улучшить качество диагностики данных заболеваний.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить границы физиологических норм концентрации висфатина сыворотки крови в группе практически здоровых лиц, выяснить зависимость уровня висфатина от массы тела, пола, возраста.
2. Изучить концентрацию висфатина сыворотки крови у пациентов с РА и с ОА.
3. Проследить взаимосвязь между уровнем висфатина сыворотки крови и клиническими проявлениями ОА и РА.
4. Изучить взаимосвязь между уровнем висфатина сыворотки крови и маркерами воспалительного процесса при РА и ОА.
5. Проследить динамику уровня висфатина и клинического состояния больных ОА на фоне снижения массы тела.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые на большом клиническом материале у больных ОА и РА методом иммуноферментного анализа был изучен уровень висфатина в сыворотке крови. Выявлено достоверное повышение уровня висфатина у ряда пациентов с ОА и РА. Продемонстрировано, что имеется взаимосвязь между уровнем висфатина в сыворотке крови с одной стороны, активностью РА и тяжестью ОА – с другой. У пациентов с ОА отмечено достоверное снижение уровня висфатина и уменьшение клинических проявлений болезни при снижении массы тела более 5 кг. Полученные данные дают основания предположить, что висфатин может быть патогенетическим фактором, способствующим поддержанию воспалительного процесса и прогрессированию суставного повреждения при ОА и РА.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Разработаны критерии прогноза тяжести течения ОА и РА, критерии эффективности проводимой терапии в зависимости от уровня висфатина в сыворотке крови. Показано, что при высокой концентрации висфатина в сыворотке крови наблюдается более высокая активность РА и более тяжелое течение ОА. Выявлена взаимосвязь между уровнем висфатина в сыворотке крови с одной стороны и суставными индексами, лабораторными маркерами воспаления - с другой стороны. Все это позволяет рекомендовать метод определения висфатина в сыворотке крови для мониторинга тяжести состояния больных с РА и ОА в клинической практике.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. У больных ОА и РА повышен уровень висфатина в сыворотке крови по сравнению с группой практически здоровых лиц, средний уровень висфатина у больных РА выше, чем у больных ОА.
2. Наиболее значимое повышение концентрации висфатина наблюдается при более тяжелых формах ОА и высокой активности РА.
3. Снижение массы тела у пациентов с ОА более чем на 5 кг приводит к улучшению клинического течения ОА, улучшению метаболических показателей и снижению уровня висфатина.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Критерии определения активности РА и тяжести течения ОА в зависимости от уровня висфатина в сыворотке крови внедрены в работу ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда и ГАУЗ "Клиническая поликлиника № 3" г. Волгограда. С результатами исследований адипокинового профиля пациентов с ревматическими заболеваниями, особенностями динамики уровня адипокинов в сыворотке крови на фоне

нефармакологического и медикаментозного лечения больных систематически знакомятся студенты ВолгГМУ, аспиранты, ординаторы и практические врачи на клинических и научно-практических конференциях.

ПУБЛИКАЦИИ

Основные положения диссертации изложены в 18 печатных работах, из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 2 в зарубежной печати. Теоретические положения и практические рекомендации проведенного исследования представлены в сборниках научных работ «Актуальные проблемы современной ревматологии» (Волгоград, 2011- 2014 г.г.), в материалах VII научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Завадские чтения» (г. Ростов-на-Дону, 2012 г.), XX Российского национального конгресса "Человек и лекарство" (г. Москва, 2013 г.), VI Съезда ревматологов России (г. Москва, 2013 г.), в материалах конгресса Европейского общества ревматологов (Мадрид, 2013 г., Париж, 2014 г.), II Евразийского конгресса ревматологов (Москва, 2014 г.), на научно-практических конференциях ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН (Волгоград, 2010-2014 г.г.).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста и состоит из введения, части I - обзора литературы, представленной 3 главами, в которых изложены современные представления о патогенезе ревматоидного артрита и остеоартроза, об эндокринной роли жировой ткани, основных адипокинах, а также о роли висфатина в патогенезе различных заболеваний, включая РА и ОА. В части II - собственных исследований, состоящей из 4 глав, содержащих клиническую

характеристику больных, методы исследования, полученные результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и приложения.

Диссертация иллюстрирована 19 таблицами, 17 рисунками, приведено 3 выписки из историй болезни. Библиографический указатель содержит 434 источника, в том числе: 110 отечественных и 323 зарубежных.

Часть I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

Ревматоидный артрит - самое распространенное аутоиммунное заболевание [55, 285]. Им страдают 1-2% взрослых независимо от расы и климато-географических условий, 70% больных - женщины. Заболевание начинается в любом возрасте, но чаще - в 30-50 лет [38].

Высокая социально-экономическая значимость РА связана с быстрой инвалидизацией. Несмотря на то, что на лечение больных расходуются огромные средства, существенно превышающие бюджет других хронических заболеваний [47], средняя продолжительность жизни при РА достоверно на 10 - 15 лет короче ожидаемой соответствующих возрастных уровней, а 5-летняя выживаемость у больных с системными вариантами болезни не превышает 50% [63]. Прогноз заболевания при РА со значительной деструкцией суставов сравним с таковым у больных атеросклеротическим поражением трех коронарных сосудов и у больных с IV стадией ходжкинской лимфомы [56].

Ревматоидный артрит - хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита [98], сопровождающееся нарушениями гуморального и клеточного иммунитета, которые придают ревматоидному воспалению характер иммуноопосредованного, сопровождающегося безудержной пролиферацией синовиоцитов [26]. Характерной особенностью воспалительного процесса при ревматоидном артрите 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 [17].

Существенными звеньями или составляющими элементами борьбы с РЗ являются их своевременная диагностика [95], выяснение этиологии и патогенеза заболеваний, их профилактика и лечение [55]. 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 [56]. Исследования в этом направлении не потеряли актуальности [105]. Не вызывает сомнения факт, что больной с РА обращается к врачу только тогда, когда развиваются разной выраженности признаки полиартрита, а, следовательно, имеет место хронический синовит [64]. Преимущественное, инвалидизирующее поражение суставов привлекает внимание исследователей к изучению механизмов развития этой патологии. Целенаправленно изучается роль макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов и межклеточных отношений, механизмов развития деструкции хряща, субхондральной кости, поражение других органов и систем организма [85].

Единого взгляда на этиопатогенез РА нет. Ревматоидный артрит - многофакторное заболевание [84]. Суставы по сравнению с внутренними органами являются поверхностными структурами и в связи с этим часто подвергаются небольшим травмам, приводящим к незначительно выраженным воспалительным изменениям с вероятным поступлением в суставную полость компонентов плазмы и лейкоцитов, быстрым высвобождением содержащихся в этих клетках ферментов и реакцией на них синовиальных клеток [93, 285].

Активные движения в суставах, сопровождающиеся трением соприкасающихся поверхностей, также способствуют микротравматизации и слущиванию поверхностных тканевых элементов в суставную полость [109]. Обильная иннервация суставных тканей приводит к тому, что даже минимально выраженное воспаление сопровождается болью [93]. В результате болевых ощущений из окончаний чувствительных нервов выделяются нейрогенные медиаторы воспаления (прежде всего, вещество Р), способствующие развитию синовита [108].

Значительная часть покровных синовиальных клеток - активные фагоциты моноцитарного ряда, способные захватывать инфекционный или любой иной антигенный (в т. ч. аутоантигенный) материал, который оказывается в синовиальной жидкости либо в крови, циркулирующей в синовиальной мембране. Эти клетки имеют костномозговое происхождение, и их убыль восполняется за счет моноцитов или предшественников моноцитов, поступающих из костного мозга [62, 285]. Данные клетки могут осуществлять транспорт в замкнутую полость сустава патогенных веществ (в т. ч. антигенной природы), фагоцитирование которых приводит к активации иммунной системы [93].

Среди факторов, влияющих на возникновение РА, отмечены следующие: наследственная предрасположенность (наличие антигенов HLA) [230], сопутствующие заболевания (носоглоточная инфекция, врожденные дефекты опорно-двигательного аппарата) [285], женский пол [164, 242], возраст старше 45 лет [230].

Доминирующая теория предполагает наличие внешнего антигена, возможно, инфекционного происхождения, идентичного антигенам синовиальной оболочки, провоцирующего запуск аутоиммунной реакции [429]. Конкретный повреждающий фактор при РА пока не известен. Предполагается своеобразный иммунный ответ на инфекцию при

персистенции возбудителя или накоплении продуктов жизнедеятельности вирусов или микобактерий в синовиальной оболочке. Обсуждается роль вирусных и бактериальных инфекций, как триггеров болезни у предрасположенных индивидуумов [17, 85]. В настоящее время выявлено несколько инфекционных агентов, которые могут претендовать на роль этиологического фактора при РА. К ним в первую очередь относятся вирус Эпштейна-Барра, ретровирусы (включая Т-лимфотропный вирус человека I типа), а также вирусы краснухи, герпеса, парвовирус В 19, цитомегаловирус, микоплазму и другие [86]. Наиболее активно изучается роль вируса Эпштейна-Барра, так как повышенные титры антител к нему выявляются у 80% больных ревматоидным артритом. Являясь мощным поликлональным В-клеточным активатором, этот вирус может индуцировать синтез РФ. В-лимфоциты больных РА в большей степени инфицированы им, чем В-клетки здоровых доноров [12, 86]. Описано несколько больных с ранним ревматоидным артритом, у которых имелись доказательства острой инфекции ДНК-содержащим парвовирусом В 19. При ревматоидном артрите обнаруживали в синовиальных клетках и другие парвовирусы. Однако в целом артропатия, возникшая на фоне инфекции парвовирусом В 19 и другими парвовирусами, клинически отличается от ревматоидного артрита и в большей части случаев заканчивается выздоровлением, что ставит под сомнение роль этих вирусов в инициации ревматоидного артрита [12]. О потенциальной роли ретровирусов могут свидетельствовать данные эксперимента о развитии у мышей, трансгенных по Т-лимфотропному вирусу человека I типа, артрита, напоминающего ревматоидный артрит.

Широко обсуждается роль микобактерий, которые экспрессируют стрессорные белки, обладающие артритогенной активностью у лабораторных животных. У больных ревматоидным артритом обнаружено увеличение титров антител к стрессорным белкам микобактерий.

Предполагают, что в большинстве случаев экспрессия стрессорных белков является отражением «острофазового ответа» на различные инфекционные агенты, но у некоторых генетически чувствительных индивидуумов их экспрессия может привести к пролиферации гамма/тета-цепей рецепторов Т-лимфоцитов, перекрестно реагирующих с синовиальными клетками и индуцирующих развитие РА [12].

Имеет место и теория образования аутоантигена, на который развивается иммунный ответ при повреждении тканей сустава. Аутоиммунитет в настоящее время определяется, как способность иммунной системы организма распознавать антигенные детерминанты собственных клеток (аутоантигенов) и вырабатывать на них аутоантитела. Для РА характерна продукция, нередко чрезмерная, различных аутоантител. Хорошо известно частое обнаружение (почти у 2/3 больных) IgM РФ, являющегося антителом к Fc-фрагменту IgG. В последние годы обнаружены и другие аутоантитела, высоко коррелирующие с РА. Это АЦЦП, антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор. У 15-20% больных, позитивных по HLA-DR4, обнаруживаются антитела к коллагену II типа. Эти данные свидетельствуют о том, что РА является иммунологически опосредованной болезнью с гиперактивацией В-клеточного звена иммунитета [84, 86].

Причиной развития РА могут служить суперантигены, вырабатываемые микроорганизмами. Данные антигены связываются с антигенраспознающими рецепторами отдельных клонов Т-лимфоцитов и могут вызывать их активацию [269]. Для активации Т-клеток необходимо взаимодействие Т-клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости и взаимодействие ко-стимулирующих рецепторов Т-клеток с соответствующими лигандами антигенпрезентирующих клеток. В результате Т-лимфоциты подвергаются

пролиферации и синтезируют цитокины, активирующие другие клетки иммунной системы [21, 430].

Гипотеза "молекулярной мимикрии" наиболее активно обсуждается, как механизм реализации инфекции в иммуноопосредованное заболевание, каким является РА. Согласно данной гипотезе антигены инфекционной клетки могут способствовать развитию аутоиммунных нарушений из-за схожести пептидных последовательностей в структуре микроорганизма и тканей хозяина. В настоящее время установлено, что микобактериальный стрессорный белок (heat shock protein) схож с белками хряща [85]. Обнаружена «антигенная мимикрия» между белком gpl 10 вируса Эпштейна-Барра и участком бета-цепи молекул HLA-Dw4, HLA-Dwl4 и HLA-DRII, присутствие которых ассоциируется с предрасположенностью к ревматоидному артриту [285].

Этиопатогенез РА характеризуется дисбалансом показателей различных параметров иммунного статуса. Неизвестный этиологический фактор вызывает развитие иммунной ответной реакции. Повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки, приобретающего затем пролиферативный характер с повреждением хряща и костей. Подтверждает данную модель развития РА наличие в зоне воспаления большого количества макрофагов, Т и В-лимфоцитов [429].

Интенсивность и клинический тип воспалительного процесса определяется генами иммунного ответа. В настоящее время открыто более 40 генов, ассоциированных с развитием РА. Ряд генов сцеплен с Х-хромосомой, что позволяет объяснить более частое развитие РА у женщин [164].

Развитие ревматоидного артрита в первую очередь ассоциируется с носительством HLA-DR4 и HLA-DR1. Последние сканирования генома и проверка данных анализа определенной части населения четко показали

причастность иммунной системы к риску развития и прогрессирования заболевания и определили новые локусы, ответственные за ее активность [285, 429].

Безусловным шагом в понимании механизмов генетической предрасположенности явилось установление ассоциации между РА и аллелями II класса главного комплекса гистосовместимости - HLA DR4 (DR B 10401) и/или DR1 (DR B 10101), в частности, с особенностями пептидных последовательностей в третьем гипервариабельном регионе 3-цепей [426]. Были открыты различные гены-кандидаты, которые обладают подобными биологическими эффектами. Одни регулируют адаптивный иммунитет, в том числе PTPN22, CTLA4 (ген цитотоксического Т лимфоцит ассоциированного протеина 4) и CD40. Другие локусы предположительно оказывают модулирующее влияние на более широкий иммунный регуляторный ответ, например, stat4, tnfa20, C5.

Было показано генно-экологическое взаимодействие между HLA класса II и курения на риск возникновения заболевания [275]. В недавно проведенных исследованиях было показано, что курение [230] и избыточный вес [119] увеличивают риск развития РА в когорте лиц никогда не имевших признаков артрита, но при наличии РА-специфических аутоантител в сыворотке крови. Самые сильные ассоциации между HLA-DRB1 SE, PTPN22 и курением были определены для РА позитивного по наличию антител к α -цитруллинированному белку и виментину [230]. Результаты данных исследований показали важность факторов образа жизни в индукции РА и профилактике развития болезни [363].

На молекулярном уровне в DR1 и в субтипах DR4 и (Dw14 и Dw15) обнаружены пептидные последовательности, с которыми связывается предрасположенность к РА (QKR AA). Определяет предрасположенность к

РА также наличие субтипа Dw4, который отличается от Dw14 и Dw15 только одной аминокислотой, а субтип DwIO, отличающийся двумя аминокислотами в гипервариабельном сегменте, уже не ассоциируется с предрасположенностью к РА. Поскольку HLA-DR класс вовлечен в процесс представления антигенов CD4+ Т-лимфоцитам, закономерно предположение, что РА-ассоциированные полипептиды регулируют иммунный ответ на внешнесредовые воздействия и в значительной мере определяют развитие заболевания [425]. В то же время показано, что DR4/DR1 присутствуют только у 40-50% больных, поэтому закономерно предположение, что и другие, еще не идентифицированные гены могут определять предрасположенность к развитию РА [85].

Обсуждается роль «дозы гена» или существования тесно связанных, но не идентичных аллелей, ассоциирующихся с увеличением подверженности к ревматоидному артриту. Эффект «дозы гена» был обнаружен в отношении тяжести ревматоидного артрита. Установлено, что гомозиготность по некоторым аллелям HLA-DRp1 ассоциируются с более тяжелыми проявлениями ревматоидного артрита, включающими васкулит, синдром Фелти, поражение легких [12]. Механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, неясны, но, вероятно, будут иметь значение для разработки методов профилактики в будущем.

РА исторически считается Т1-клеточной болезнью. Интересно, что до развития хронического воспалительного процесса в синовиальной оболочке преобладает острый воспалительный процесс в синовии. Активно образующиеся ИК, активируют комплемент, выделяя анафилотоксины и факторы хемотаксиса, которые в свою очередь приводят к повышенной адгезии лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул. Исследования раннего РА предполагают выраженный Т2-тип ответа, преобладание которого может содействовать раннему синтезу аутоантител [202].

В настоящее время в патогенезе ревматоидного артрита рассматривается ведущая роль Т-лимфоцитов, моноцитмакрофагальных клеток, синтезирующих цитокины, которые обладают провоспалительной активностью и роль автономных неиммунных механизмов, определяющих опухолеподобный рост синовиальной ткани, приводящий к деструкции суставного хряща [84].

Т-лимфоциты продуцируют IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ , G-CSF, TNF- α , TGF- β . Макрофаги - IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, G-CSF, M-CSF, TNF- α , TGF- β и IGF-1. Фибробласты и эндотелиальные клетки - IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF, M-CSF. Вероятно, данные цитокины стимулируют воспалительную реакцию в синовиальной оболочке, выход клеток и медиаторов воспаления в синовиальную жидкость, пролиферацию синовиоцитов, что в итоге приводит к разрушению хряща и подлежащей кости и развитию внесуставных проявлений болезни [425].

В настоящее время патогенез РА становится более понятным. Артриту предшествует "досуставная" фаза, характеризующаяся поражением мелких сосудов и пролиферацией синовиоцитов. Далее появляются периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. На этом этапе развиваются нарушения аутоотолерантности: синтезируются АЦЦП, РФ, формируются липидные нарушения и изменения в сердечно-сосудистой системе [352]. Развивается отек синовиальной оболочки с выбуханием ее ворсин в полость сустава, появляется субклинический синовит, который постепенно переходит в клинически выраженное воспаление суставов. Молекулярная природа этого перехода пока остаётся неясной, но, вероятно, отражает иммунную стадию микрососудистых, неврогенных или биомеханических факторов. Клинически болезнь проявляется синовитом, рентгенологически и УЗИ признаками повреждения костной и суставной ткани [286].

При микроскопии воспаленной синовиальной оболочки выявляется гипертрофия и гиперплазия синовиоцитов, очаговые или сегментарные сосудистые нарушения, отек и инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток [352]. Массивная миграция нейтрофилов из кровяного русла в сустав позволила предположить участие эндотелиальных клеток в развитии воспаления. Ранее было известно, что эндотелиальные клетки участвуют в коагуляционных и фибринолитических процессах. Однако только в последние годы было доказано, что эндотелиальные клетки экспрессируют на поверхности молекулы адгезии, названные селектинами, интегринами и суперсемейством имунноглобулинов (ICAM-1, ELAM-1 (эндотелиально-лейкоцитарная адгезивная молекула (endothelial-leukocyte adhesion molecule) и V-CAM), способствующие адгезии лейкоцитов и проникновению клеток в синовиальную ткань при РА [64]. Эндотелий мелких сосудов синовиальной оболочки при РА преобразуется в высокий эндотелий, похожий на эндотелий посткапиллярных венул лимфоидных органов, происходит резкое увеличение площади сосудистого русла в воспаленной синовии [352]. В конечном итоге взаимодействие лейкоцитов и эндотелиальных клеток способствует накоплению и задержке циркулирующих клеток, включая и лимфоидные, в синовии и, таким образом, обуславливают преимущественно местную, суставную локализацию болезни [64].

Уже давно признано, что активированные CD4 и CD8 Т-лимфоциты, В-клетки, плазмобласты и плазмоциты имеются в избытке в синовиальной оболочке. Антиген-специфическая стимуляция Т-клеток приводит к синтезу лимфотоксина - β , хемокинов CCL13 и CCL21 (Cysteine-Cysteine-Chemokynes), приводящих к поликлональной активации В-лимфоцитов и синтезу аутоантител [203]. Любопытно, что их присутствие может лучше предсказывать ответ на ингибиторы фактора

некроза опухоли [390]. Патология CD4⁺ Т-лимфоцитов/макрофагов приводит к гиперактивации В-лимфоцитарного звена [429]. В клеточном инфильтрате сосредоточены преимущественно Т-лимфоциты, представленные в основном CD4-клетками. Синовиальная оболочка равномерно инфильтрирована CD8-лимфоцитами и В-лимфоцитами, где они дифференцируются в плазмоциты. Таким образом, непосредственно в синовии секретируются поликлональные антитела, в том числе и РФ. Одновременно с синтезом ЦИК в синовиальной оболочке активируются фибробласты, синтезируются ферменты. Высокая концентрация биоактивных веществ приводит к стремительному разрушению тканей сустава (Рис. 1).



Рис. 1. Антиген-специфическая стимуляция Т- и В-лимфоцитов, активация плазматических клеток, продукция Ig, образование ЦИК, разрастание паннуса при РА [250].

Длительно считалось, что в основе развития РА лежат нарушения Т-клеточных реакций. Однако за последние годы выяснено, что В-клетки участвуют в патогенезе РА не только как продуценты аутоантител, но и как клетки, представляющие артритогенный аутоантиген Т-клеткам. В результате этого, последние активируются и продуцируют

провоспалительные цитокины. Характерно, что на В-клетках, как и на других антиген-представляющих клетках, имеются костимулирующие молекулы CD80 и CD86, участвующие в активации Т-лимфоцитов путём взаимодействия с находящейся на его поверхности молекулой CD28 [71]. Снижение титров антител при В-клеточной терапии позволяет предположить изменение роли последующих поколений В-клеток.

В последнее время в синовиальной оболочке при РА обнаружены дендритные клетки миелоидного и плазматического подклассов, где они, вероятно, способны презентировать антиген и показывают высокие уровни экспрессии цитокинов [345]. Экспериментальные модели демонстрируют, что MDCs (миелоидные дендритные клетки (myeloid dendritic cells)) являются основными стимуляторами Т-клеток, PDCs (плазмоцитоидные дендритные клетки (plasmacytoid dendritic cells)) могут иметь функции иммунного регулирования [212, 318]. Однако их конкретная роль в нарушении толерантности, особенно в сравнении с В-клетками, остается неясной. В настоящее время проходят клинические испытания с использованием DC, направленные на восстановление иммуноопосредованной толерантности [401]. Теоретически они могут быть использованы на ранних стадиях заболевания для блокирования воспалительного процесса. Биология синовиальных цитокинов остается богатым источником патогенетических и терапевтических программ [157, 227].

Активированные клетки синовиальной оболочки секретируют множество цитокинов, играющих большую роль в патогенезе и клинических проявлениях РА. Ведущую роль в развитии воспалительной реакции играют IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и G-CSF [84, 285]. Одновременно отмечается снижение активности цитокинов, подавляющих воспаление - IL-10, TGF- β , который угнетает активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов и тормозит миграцию клеток в очаг

воспаления [31]. IL-1 и TNF- α синтезируются преимущественно клетками моноцитарно-макрофагального ряда и, работая как синергисты, приводят к разрушению хряща путем развития синовита и стимулируя инфильтрацию синовиальной ткани лейкоцитами за счет усиления синтеза молекул адгезии и индукции синтеза IL-8 и моноцитарного активирующего фактора. Параллельно эти цитокины стимулируют синтез фактора роста фибробластов и Pg E2 [64]. Стимуляция синтеза IL-6 способствует индукции синтеза острофазовых белков гепатоцитами [149]. Увеличение их концентрации в плазме коррелирует со скоростью прогрессирования суставной деструкции [330]. Воспалительные цитокины играют ключевую роль в патогенезе боли при РА [5].

Синовиальная ткань, поражаемая при РА, содержит много макрофагов, фибробластов, активированных лейкоцитов (в том числе макрофагов M1 фенотипа), дендритных клеток, Т-лимфоцитов, тучных клеток и естественных киллеров. Существует точка зрения, что воспалительный процесс в тканях начинается с инфильтрации синовиальной оболочки Т-хелперами. Они играют ведущую роль в развитии иммунного воспаления и активно продуцируют IFN- γ , G-CSF и другие цитокины, стимулирующие активацию макрофагов и пролиферацию В-лимфоцитов в плазматические клетки непосредственно на месте развития воспалительной реакции. Патогенетически значимой является способность G-CSF вызывать дегрануляцию нейтрофилов с резким повышением процессов перекисного окисления липидов и стимуляцию ангиогенеза [396].

Особенностью воспаления при РА является высокое содержание плазматических клеток в синовиальной оболочке. При анализе ДНК, выделенной из синовиальной ткани больных РА, получены данные об олигоклональной экспансии и реорганизации некоторых генов, кодирующих V-области Н- и L-цепей иммуноглобулинов. Анализ

транскриптов V-областей L-цепей позволил выявить наличие соматических мутаций, соответствующих антиген-индуцированному иммунному ответу.

При серопозитивном РА значительная часть локально синтезирующихся антител обладает активностью РФ. Имеется и перекрестная реактивность РФ, синтезирующегося в синовиальной ткани с другими антигенами (белками цитоскелета и компонентами бактерий). Выявлен также локальный синтез антител к коллагену типа II, который выражен у больных, имеющих HLA-DR4, при этом в синовиальной жидкости отмечается увеличение концентрации продуктов деградации коллагена. Антиколлагеновый ответ при РА развивается вскоре после начала заболевания, что свидетельствует о генетической детерминированности иммунного ответа к коллагену типа II, высвобождающемуся в процессе деструкции хряща [285, 352, 407, 429].

Сложная система взаимодействия между Т и В-лимфоцитами приводит к прогрессированию пролиферативной васкуляризации за счет выделения большого количества факторов проангиогенеза. Несмотря на повышенную васкуляризацию, в синовиальной оболочке сохраняется состояние гипоксии [377]. Плазматические клетки, в свою очередь, вырабатывают огромное количество антител, в т.ч. и РФ, образующих иммунные комплексы, активизирующие комплемент, что приводит к выделению анафилотоксинов и факторов хемотаксиса C3a и C5a (термолабильные хемотактические факторы комплимента). Каскад реакций завершается развитием воспалительной реакции, которая морфологически напоминает аллергическую реакцию замедленного типа, но с меньшим количеством Т-лимфоцитов, секретирующих IFN- γ и другие цитокины.

У носителей некоторых аллелей p1 локуса HLA класса II отмечается стимуляция экспрессии общей аминокислотной последовательности

соответствующей молекулы комплекса HLA, связывающей антигенный пептид. Характерно клиническое улучшение у больных ревматоидным артритом при инфицировании ВИЧ или лечении методами, элиминирующими Т-клетки (дренаж грудного лимфатического протока, общее рентгеновское облучение, циклоспорин А и др.). Участие Т-клеток в развитии экспериментальных артритов, напоминающих ревматоидный артрит: коллагенового, адьювантного подтверждают эту теорию [285, 352, 407, 429].

Пока точно не установлен фактор, вызывающий длительную активацию Т-лимфоцитов при РА, но генно-инженерные препараты, влияющие на Т-клетки, уже активно используются в терапии РА. Данную гипотезу подтверждает необычно высокая аккумуляция активированных Т-клеток CD4⁺ в синовиальной жидкости на ранних стадиях РА и преобладание этих клеток, экспрессирующих антигены HLA класса II, в паннусе.

В развитии ревматоидного воспаления важная роль отводится моноцитам и макрофагам. В синовиальной жидкости и тканях суставов при ревматоидном артрите содержится избыточное количество цитокинов, в основном макрофагального происхождения (IL-1, TNF- α , G-CSF, IL-6, IL-8), которые способствуют адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов и выходу нейтрофилов из сосудистого русла в синовиальную жидкость при минимальном содержании Т-клеточных цитокинов (IL-2, IL-3 и IL-4, IFN- γ). Нейтрофилы накапливаются в синовиальных структурах и высвобождают разнообразные хемотаксические биологически активные вещества, такие как C5 компонент комплемента, фактор активации тромбоцитов, IL и др. Активация нейтрофилов сопровождается высвобождением разнообразных провоспалительных факторов: протеиназ, лейкотриенов, простагландинов, интерлейкинов [64]. IL-1 и TNF- α могут усиливать экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелия сосудов

синовиальной мембраны и их лейкоцитарных лигандов, индуцировать синтез хемотаксических факторов (IL-8 и моноцитарный активирующий фактор), а также стимулировать продукцию фактора роста фибробластов и медиаторов воспаления. IL-1- β и TNF- α активно синтезируются в синовиальной мембране в основном клетками моноцитарно-макрофагального ряда. IL-1- β и TNF- α являются мощными индукторами синтеза IL-6, который, воздействуя на гепатоциты, приводит к гиперпродукции острофазовых белков, таких как С-реактивный белок, амилоидный белок, фибриноген и др. IL-6 наряду с IL-1- β принимает участие в развитии околоуставного остеопороза. Способность IL-6 регулировать дифференцировку В-клеток в плазматические клетки может иметь патогенетическое значение, вызывая синтез РФ и гипергаммаглобулинемию.

Большую роль в патогенезе ревматоидного артрита играют тучные клетки синовиальной оболочки, которые, выделяя гистамин и другие вазоактивные вещества, IL-4 и IL-6, стимулируют Т- и В-лимфоциты, выход нейтрофилов и других клеток в синовиальную жидкость, а гепарин, синтезируемый тучными клетками, активирует макрофаги. Через TNF- α и IL-1 осуществляется контакт тучных клеток с синовиоцитами, пролиферация которых в свою очередь сопровождается синтезом PgE2 в синовиальной оболочке, который обладает мощным сосудорасширяющим действием и способствует массовому выходу клеток в зону воспаления. Одновременно с этим происходит активация ферментативных систем, разрушающих хрящ [285, 429].

На мышинных моделях аутоимунного воспаления доказана важная роль Т-17 лимфоцитов при РА [403], IL-17A и его регламентирующих фрагментов (IL-1, IL-6, IL-21 и IL-23) продуцируемых при синовите. Их патогенетическое значение пока не определено, клинические испытания продолжаются для выяснения значения в регуляторной цепи цитокинов.

Главной особенностью субпопуляции является продукция значительного количества IL-17 и других провоспалительных цитокинов, что определяет ее роль в защите против инфекций, вызванных внеклеточными микроорганизмами и грибами. Однако активация T-17 лимфоцитов может быть также связана с вирусной персистенцией, развитием аллергии и аутоиммунных заболеваний [18].

Недавние исследования выявили и другие цитокины, представляющие потенциальный интерес, например, IL-33, который в процессе иммунного воспаления активирует эозинофилы, базофилы, тучные клетки и инвариантные NK T-клетки [257]. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что IL-33 участвует в развитии иммунного ответа с преимущественным высвобождением провоспалительных цитокинов T-хелперов 2 типа (IL-5, IL-9, IL-13) [40], имеющих решающее значение для активации В-лимфоцитов, в поддержание аутоответа [189] и стимуляции выработки адипоцитокинов, которые обеспечивают связь метаболического синдрома с воспалением суставов [397].

Кроме того, в настоящее время все больший интерес представляет выявление новых факторов, регулирующих синтез цитокинов. Важное значение придается внеклеточным факторам, таким как ЦИК, Toll-подобным рецепторам, а так же недавно открытым механизмам регулирования экспрессии генов при посредничестве miRNA [132].

Хорошо изучены и имеют большое значение в развитии воспаления продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся под воздействием двух ферментов - циклооксигеназы и липоксигеназы. Значительной провоспалительной активностью обладают метаболиты циклооксигеназного пути - простагландины, тромбоксаны и простациклин, имеющие широкий спектр биологической активности. Pg в сочетании с

кининами оказывают сосудорасширяющий эффект и, следовательно, вызывают гиперемию. P_g в сочетании с брадикинином вызывают гипертермию и воспалительный отек. P_g E₂ и U₂, наряду с брадикинином, являются мощными индукторами гипералгезии. Следовательно, биологически активные субстанции, связанные с нейтрофилами, определяют основные симптомы воспаления - боль, отек, гиперемию и связанное с ними нарушение функции сустава [64].

Механизм деструкции хряща и кости изучен плохо. Наиболее интенсивно деструкция хряща происходит в зоне разрастания воспаленной синовиальной оболочки. Причиной, вероятно, является усиление новообразования сосудов в синовиальной мембране, что связывают с действием провоспалительных цитокинов. Разрастания синовиальной оболочки представлены грануляционной тканью из пролиферирующих фибробластов, многочисленных мелких сосудов, лимфоцитов, макрофагов и плазмочитов. Ангиогенез приводит к усилению проникновения воспалительных клеток в ткани сустава и обеспечивает поступление питательных веществ, необходимых для нормального функционирования воспалительных и пролиферирующих клеток. Поглощение нейтрофилами ЦИК приводит к выбросу свободных радикалов, перекисному окислению, усиливающего воспалительную реакцию [285, 429].

Немаловажное значение имеет активация системы комплемента, коагуляционных и фибринолитических процессов, существенно повышающих интенсивность воспаления в суставе. Плазмин, образующийся из плазминогена, является мощным активатором металлопротеиназ, таких как коллагеназа и стромелизин, играющих роль в деградации коллагена и протеогликанов в суставных структурах [64]. Активность воспалительного процесса в синовиальной жидкости коррелирует с высвобождением лизосомальных ферментов нейтрофилами, образованием кининов, активацией фибринолиза и коагуляционного

каскада. Одновременно и грануляционная ткань является источником коллагеназ, стромелизинов и других энзимов, разрушающих хрящ и стимулирующих остеокласты, что приводит к деминерализации костей. IL-1 и TNF- α стимулируют выработку ферментов грануляционной тканью, а фибробласты и макрофаги, выделяя Pg E2 дополнительно стимулируют деминерализацию костной ткани [285, 429].

По мнению ряда авторов [134, 365, 298] синовит при ревматоидном артрите напоминает локализованное злокачественное новообразование, так как масса вновь образованных клеток и соединительной ткани более чем в 100 раз превышает массу нормальной синовиальной мембраны. Ревматоидный паннус обладает выраженной способностью к инвазии и деструкции хряща, связок и субхондральной кости. Синовиоциты больных ревматоидным артритом обладают фенотипическими свойствами трансформированных опухолевых клеток [148]. В синовиальной жидкости и тканях обнаружено увеличение уровня факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста и фактор роста фибробластов. Сходство ревматоидного синовита и локализованного злокачественного новообразования проявляется и на молекулярном уровне. Так, IL-1 индуцирует транскрипцию гена проколлагеназы в фибробластах и активирует протоонкоген c-jun, который является компонентом, участвующим в усилении транскрипции информационной рибонуклеиновой кислоты проколлагеназы [112, 136, 333, 200]. Сформулирована концепция, согласно которой Т-зависимый иммунный ответ при участии активированных неизвестным этиологическим агентом Т-лимфоцитов CD4 и моноцитов или макрофагов играет ведущую роль на ранних стадиях ревматоидного артрита. На поздних стадиях болезни начинают преобладать автономные, независимые от Т-клеток патологические процессы, возможно связанные с взаимодействием синовиальных клеток и компонентов внеклеточного матрикса [285, 429].

Одним из важных моментов патогенеза воспаления суставов являются нейроэндокринные взаимодействия. В генезе аутоиммунных заболеваний признана важная роль гендерного дисбаланса. Молекулярные механизмы таких явлений все чаще приводятся в исследовании эндокринно-опосредованного регулирования в животных моделях воспаления [185] и, в частности, исследований, связывающих гипоталамус, гипофиз, надпочечники и экспрессию цитокинов. Центральная нервная система, как правило, участвует в регуляции иммунного гомеостаза. Ряд нейротрансмиттеров выделяются в синовии при РА [186]. Цитокины быстро активируются в гипоталамусе при воспалении и могут принимать непосредственное участие в поддержании активности процесса и его хронизации. В моделях экспериментального артрита имеются доказательства нарушения обычно нормальных нейроиммунных взаимодействий [198].

Таким образом, перечисленные данные показывают, что развитие РА обусловлено сочетанием, по крайней мере, 3-х факторов - инфекционных агентов, иммуногенетических нарушений и аутоиммунитета [64].

В настоящее время благодаря последним открытиям в патогенезе ревматоидного артрита уже возможно прогнозирование и индивидуальный подбор терапии для пациентов с различными формами и вариантами РА. Тем не менее, только небольшое число пациентов достигает устойчивой ремиссии, что требует дальнейшего уточнения патогенеза РА, влияния его отдельных факторов на развитие болезни и прогноз терапии.

Имеются данные, что течение эрозивных артритов, в частности ревматоидного артрита, утяжеляется при дисбалансе гормонов белой жировой ткани [78].

Основываясь на опыте исследований по другим заболеваниям, в частности рака, можно предположить вероятность появления системного

биологического подхода, основанного на сочетании биоинформатики, протеомики, транскриптомики и метаболитных методологий с высокой точностью определения клинических фенотипов болезни [285, 429]. Генетические подходы уже изучают новые молекулярные таксономии для РА. В настоящее время выделяются различные серологические маркеры РА (АЦЦП, аутоантитела к модифицированному цитруллинированному виментину, антитела к ядерному антигену RA33, антикератиновые антитела, РФ класса IgA и IgG). В зависимости от наличия определенных серологических маркеров выделяются варианты течения и прогрессирования РА [15].

Таким образом, в зависимости от комбинаций определяемых серологических маркеров в сыворотке крови пациентов могут рассматриваться различные клинические формы РА [66, 276] с соответствующими прогностическими подходами. Влияние терапии на различные формы болезни пока изучены недостаточно, но данные знания уже могут быть использованы при планировании таргетной терапии. Весьма высока вероятность выделения новых биомаркеров активности РА для подбора целевой терапии. Будущие исследования позволят более высоко оценить серологические маркеры для прогноза терапевтического или токсического ответов на терапию, течение заболевания.

По современным представлениям патогенез РА является динамическим и сложным процессом. Проведенный анализ литературы показал, что развитие научно-обоснованной концепции патогенеза РА за последние годы достигло заметных успехов. Они связаны, главным образом, с выяснением ряда важных патогенетических звеньев аутоиммунного процесса, свойственного этому заболеванию, и возможностью их нейтрализации с помощью специфических антител. В то же время, несмотря на установление множества существенных

патогенетических деталей, удовлетворительной общей концепции патогенеза РА пока не выработано [105].

ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОАРТРОЗА.

Остеоартроз является наиболее распространенной формой поражений суставов во всем мире, на которую приходится более 70% взрослых от 55 до 78 лет [23, 106]. ОА в современной медицине приобретает все более и более возрастающую значимость как социальная проблема. Последнее связано с постоянно повышающейся распространенностью болезни [20, 62]. Широкая распространенность, хронический болевой синдром и большой процент развития временной и стойкой нетрудоспособности при ОА оказывает негативное влияние на жизнь пациентов и общество в целом [8,46, 60, 68].

Остеоартроз - наиболее частое и распространенное заболевание суставов, ассоциированное с возрастом, приводящее к развитию функциональной недостаточности и последующей потере трудоспособности у взрослых [400]. В ближайшем будущем ОА, может занять второе место среди женщин и четвертое среди мужчин в развитых странах по продолжительности лет, прожитых с инвалидностью. По существующим прогнозам увеличение ожидаемой продолжительности жизни и глобальное старение населения к 2020 г. могут сделать ОА четвертой по значимости причиной инвалидности, к этому времени ОА будет страдать уже 71% населения в возрасте старше 65 лет [69]. В России ОА больны около 15 миллионов человек, что составляет 10 - 12% населения страны, причем темпы роста заболеваемости - на уровне примерно 20% в год [61].

Длительное время считалось, что ОА - хроническое прогрессирующее заболевание суставов неизвестной этиологии, характеризующееся дегенерацией суставного хряща и структурными изменениями субхондральной кости, а также явно или скрыто протекающим умеренно выраженным синовитом [85]. Настоящее

определение болезни принято в 1994 г. на рабочем совещании «Новые перспективы изучения ОА» и характеризует ОА как группу перекрывающихся различных заболеваний разной этиологии, имеющих одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную мембрану и периартикулярные мышцы [278]. Современная концепция патогенеза ОА предполагает принципиальную роль хронического синовиального воспаления [20, 23], без которого невозможно прогрессирование деструкции хряща и которое имеет немалое значение для развития боли [30, 312, 313]. Гистологические данные подтверждают наличие воспалительной реакции, приводящей к разрушению хряща при остеоартрозе, выраженной правда, в меньшей мере, чем при других артритах [158, 181, 228]. В синовии, хряще и субхондральной кости постоянно наблюдается увеличение экспрессии провоспалительных медиаторов даже при отсутствии классических признаков воспаления при ОА (нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация) [239]. Продукты деградации хряща, обладая антигенными свойствами и попадая в синовиальную жидкость, вызывают воспаление синовии, приводящее к нарушению обменных процессов в синовиоцитах. В процессе развития ОА из хрящевой ткани высвобождаются протеогликаны, продукты распада хондроцитов и коллагена, являющиеся антигенами, индуцирующими воспаление. При этом на клеточные компоненты хрящевой ткани, синовиальную оболочку, субхондральную кость разнонаправленно действуют 4 класса цитокинов, которые вызывают катаболические процессы, усиливающие дегенерацию суставного хряща. Течение ОА принимает необратимый характер. В результате этого страдает образование синовиальной жидкости и эндогенной гиалуроновой кислоты [68, 181].

Ситуацию усугубляют медиаторы воспаления, которые способствуют повышению проницаемости сосудов и усиленной трансфузии плазмы в синовиальную жидкость, что приводит к уменьшению концентрации гиалуроновой кислоты и снижению вязкоэластических и лубрикантных свойств синовиальной жидкости и, как следствие, ее защитных возможностей [77]. В настоящее время ОА понимается как клинически очевидная манифестная болезнь, а не только как рентгенологическая находка в суставе [23]. Более того, сустав рассматривается как орган, реагирующий на патологический процесс всеми своими структурами, в том числе окружающими сустав, хотя преимущественное поражение хряща – безусловно, главное проявление болезни [62]. Четкой взаимосвязи между клиническими симптомами и рентгенологическими данными не прослеживается [23]. При этом у ряда пациентов с характерным для ОА болевым синдромом не выявляются или выявляются минимальные рентгенологические изменения [69]. Большинство эпидемиологических исследований опирается на рентгенологические проявления ОА и длительность болевого синдрома в суставе. По данным разных исследователей [69, 359], частота выявления ОА при аутопсиях значительно выше по сравнению с его клиническими проявлениями. Она колеблется от 48 до 65% [69].

Сегодня ОА называют гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [86].

В основе развития ОА имеется два основных фактора: чрезмерная механическая и функциональная нагрузка на суставной хрящ и снижение резистентности хряща к обычной нагрузке. Несоответствие между

механическим воздействием на хрящ и способностью выдержать давление определенной силы и приводит к развитию дегенерации и деструкции хрящевой ткани [20, 46].

ОА подразделяют на первичный (или идиопатический) и вторичный (связанный с другими состояниями). Причины первичного ОА до настоящего времени остаются невыясненными [108]. Первичный ОА может быть локальным (локализоваться в одном суставе) и генерализованным (три сустава и более) [69].

Вторичный остеоартроз является следствием различных заболеваний, травм и аномалий развития опорно-двигательного аппарата. При этом поражаются преимущественно крупные суставы нижних конечностей (коленные и тазобедренные), а также первые плюснефаланговые суставы.

Среди факторов риска развития ОА рассматривается наследственная предрасположенность, избыточная масса тела [206], профессиональные, спортивные и бытовые перегрузки, травмы, возраст старше 50 лет и другие заболевания суставов [346]. Женщины болеют чаще, чем мужчины [158, 382]. Важнейшими факторами риска первичного ОА являются возраст, пол и особенности питания [35, 81, 209], комплексное участие которых приводит к развитию костно-мышечных метаболических нарушений с поражением костей и хрящей, капсулы суставов и связок, повышающейся склонностью к ожирению, а также развивающуюся мышечную слабость и нередко периферическую неврологическую симптоматику [62].

По своей природе ОА является гетерогенным заболеванием, что выражается, прежде всего, в преимущественной локализации патологического процесса. Субтипы ОА отличаются по особенностям клинической картины, течению, прогнозам и факторам риска, от которых зависит развитие заболевания и темпы его прогрессирования. У больного ОА нередко можно обнаружить несколько причин или факторов риска развития заболевания. Кроме того, возможно сочетание у одного больного

как первичного ОА (например, поражения межфаланговых суставов кистей), так и вторичного (например, поражения коленных суставов вследствие варусной деформации костей голеней).

Несомненный интерес вызывает изучение влияния генетических факторов на развитие ОА. ОА относится к генетически сложным заболеваниям в связи с отсутствием менделевского наследования, что связано с взаимодействием целого ряда генов. Кроме этого, инициация болезни зависит от целого ряда внешних факторов. В эпидемиологических исследованиях было показано влияние наследственности на распространение определенных форм ОА в популяции и отдельных семьях [7, 27, 39, 74, 217]. Мутации включают замещения аминокислот, делеции, вставки, дефекты сплайсинга РНК, а также стоп-кодоны терминации трансляции предшественников [49, 117, 116, 266]. В ряде исследований показана ассоциация узелкового ОА с HLA-A1- и HLA-D8-гаплотипами и с одним из генов антитрипсина [109]. При мутации коллагена II-го типа (обнаружены приблизительно у 2% пациентов) развиваются редкие формы ОА с ранними проявлениями [39]. Мутации гена COL3A1 ответственны за патологию строения стенки сосудов в дополнение к изменениям строения кожи и суставов [53]. Кроме того, мутации других генов, например, коллагенов типов III α 1, IX и XI, тенасцина X могут быть обнаружены у некоторых семей в качестве фактора предрасположенности к ОА у [53]. Ряд генов непосредственно кодирует синтез конкретных форм коллагена и патогенных белков матрицы [49, 51, 75], другие хромосомные локусы ответственны за функции хрящевой ткани и особенности протекания воспалительного процесса в тканях сустава [39, 112, 116, 266]. При генерализованном остеоартрозе выявлен полиморфизм гена II типа коллагена, локализующегося на 12 хромосоме, а также гены полиморфизма IL-1 и IL-1RA, определяющие высокий уровень секреции IL-1 и низкий - IL-1RA [39]. Известно, что функциональный полиморфизм в 5'-UTR из

GDF5 на хромосоме 20 связан с предрасположенностью к ОА [112], ген MCF2L на хромосоме 13 регулирует фактор роста нервов. Лечение человеческим моноклональным антителом к NGF приводит к уменьшению боли и улучшению функции коленного сустава у пациентов с ОА [116]. Наследственными факторами риска ОА являются генотипы FF (FokI), BB (BsmI) гена рецептора витамина D, Hh (Hind III) гена альфа 1 полипептидной цепи коллагена II типа и Cc (RsaI) гена альфа 2 полипептидной цепи коллагена I типа, а носительство комбинированных генотипов BBCC, BBHh, FFCc, FFHh, HhCc PPHh, ppCc, XXHh, Xxhh, XhPP, xxFF, XhBB, PPBB повышает риск развития заболевания в 7-20 раз. При гонартрозе существует корреляционная связь гена ESRa с размером остеофитов бедренной и большеберцовой костей. Комбинация сочетанных генотипов гена ESRa с генотипами RsaI гена альфа 2 полипептидной цепи коллагена I типа тоже ассоциировалась с остеофитозом в коленных суставах. Сочетание разных генотипов FfBb, Ffcc, hlicc, bbhh, BBcc, XhPr, XhHH, xxHH, xxHh, PpHH, PPcc, Ppcc, PpBb, xxcc приводит к накоплению протективного кумулятивного эффекта [7, 27, 39, 74]. Подавление активности гена тромбоспондина-1 (TSP-1) (потенциального индуктора ангиогенеза) приводит к уменьшению активности воспаления и тормозит деграцию хряща в экспериментальной модели травматического ОА [266]. Генетические дефекты могут появляться в любом возрасте, чем раньше они проявляются, тем тяжелее прогноз. Дефекты в системе соединительной ткани (белках внеклеточного матрикса, ферментах, клетках) накапливаются в процессе развития организма. Многие признаки наследственных нарушений соединительной ткани могут быть связаны с процессами старения: сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, варусные или вальгусные деформации голени, варикозная болезнь и др, что затрудняет выявление многих синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп [65]. Генетические ассоциации при остеоартрозе пока трудно интерпретировать, но все же идиопатический

ОА можно рассматривать с позиций полигенного и гетерогенного заболевания с различными фенотипами [9, 213].

Экологические факторы накладываются на генетическую предрасположенность к развитию ОА. Имеющиеся анатомические особенности строения костно-суставной системы при перегрузках, связанных с работой и/или массой тела, травматические повреждения тканей суставов предрасполагают к более раннему развитию ОА [65].

В настоящее время роль ИМТ в возникновении и прогрессировании ОА признается большинством авторов, при этом значимым является превышение массы тела на 5,1% [236]. Связь ОА и избыточной массы тела выявлена достаточно давно. Многочисленные исследования [154, 224, 367, 379, 378], продемонстрировали строгую взаимосвязь между ожирением (ИМТ >30) и наличием рентгенографических признаков ОА коленных суставов. Ожирение является основным модифицируемым фактором риска развития ОА коленных суставов [307, 346, 362]. Риск ОА коленных суставов прогрессивно увеличивается с повышением ИМТ [69, 80]. В возрасте 45 лет и старше: у людей с ИМТ >30 кг/м² риск развития ОА коленных суставов в 4 раза выше, чем у лиц с ИМТ 25 кг/м². У людей с высокой степенью ожирения (ИМТ 36 кг/м² и больше) риск ОА коленных суставов в 14 раз выше, чем у людей, имеющих нормальный ИМТ. Кроме того, ожирение связано как с симптоматическим ОА, так и с рентгенологическими признаками ОА нагрузочных суставов без клинических проявлений. Увеличение массы тела на каждый килограмм увеличивает риск появления рентгенологических признаков ОА коленных и карпометакарпальных суставов. Ожирение ассоциируется как с двусторонним, так и односторонним ОА коленных суставов, но более строго - с билатеральным [307]. Четко связаны увеличение ИМТ и прогрессирование ОА коленных суставов у пациентов с умеренными нарушениями механической оси конечности [380, 385]. Проспективные

исследования [154, 347] показали, что повышенная масса тела способствует прогрессии рентгенологических проявлений ОА коленных суставов, при этом влияние высокого ИМТ на заболеваемость ОА выше, чем на прогрессирование ОА [359].

Позже было показано, что при ожирении так же повышен риск развития ОА суставов кистей [142], тазобедренных суставов и другой патологии скелетно-мышечной системы [284]. В исследованиях, проведенных в разных странах, выявлена широкая распространенность болей в коленных и тазобедренных суставах, суставах кистей, спине и шее при повышении ИМТ, причем частота болей и развития ОА в коленных и тазобедренных суставах была в 2 раза выше у лиц с ожирением, чем у лиц, имевших нормальный ИМТ [326, 349], у женщин с ожирением II-III степени значительно чаще встречались ОА и боли в спине, чем у женщин с нормальной массой тела [162]. Вероятность развития туннельного синдрома кисти у лиц с повышенной массой тела в 2 раза выше, чем у людей со средней массой тела, при этом у женщин туннельный синдром развивался в 3 раза чаще, чем у мужчин [135]. Также выявлено, что у лиц с ожирением риск развития синдрома сдавления вращающей манжеты плеча значительно выше, чем в общей популяции. Было установлено, что риск развития данного синдрома у людей с повышенной массой тела выше на 25%, при умеренном ожирении - на 80-120% и на 300% выше у лиц с ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$ [144].

ОА суставов кистей у мужчин ассоциировался с повышенной массой тела в возрасте 26, 43 и 53 лет и при рождении. Однако авторы не выявили аналогичной взаимосвязи у женщин [427]. ОА суставов кистей и коленных суставов как у мужчин, так и у женщин имел значимую ассоциацию с высоким ИМТ (>30), но не с ОА тазобедренных суставов [307]. Анализ результатов целого ряда когортных исследований позволил сделать вывод о том, что существует положительная связь между массой тела, или ИМТ и

ОА кистей [20, 142]. Уровень доказательности проведенных исследований средний, механизм, за счет которого ожирение может повышать риск развития ОА, остается пока полностью неясным, полученные данные подтверждают важную роль ожирения в развития ОА суставов кистей [20].

Исследователи нашли четкую ассоциацию между ростом, ИМТ и частотой проведения артропластики бедра. Авторами установлен важный факт - ожирение в молодом возрасте является более весомым фактором риска развития ОА бедра, чем ожирение, развившееся в старшем возрасте [337]. Риск первичной артропластики колена и бедра при ОА связан с количеством жировой массы и центральным типом ожирения. По мнению авторов, данная взаимосвязь предполагает общие и биохимические и метаболические механизмы, ассоциированные с повышенным весом и способствующие риску замены суставов, более значимые для коленного сустава, чем для тазобедренного [335].

Таким образом, большинство авторов обращают внимание на существующую причинно-следственную взаимосвязь между ОА и ожирением. Эффект увеличенной нагрузки на суставной хрящ у людей с повышенной массой тела может объяснить повышенный риск ОА коленных суставов. Несомненно, сама по себе повышенная масса жировой ткани увеличивает нагрузку на скелет и приводит к повреждению костно-мышечной ткани [36].

Недавно на поверхности хондроцитов были обнаружены механорецепторы, чувствительные к давлению и связанные с внеклеточным матриксом сигнальным каскадом. На хондроцитах обнаружено 3 типа сигнальных рецепторов: каналы, активизирующиеся при растяжении клетки, $\alpha 5\beta 1$ -интегрин и CD44. Сжатие и растяжение стимулируют активацию интегрина и каналов, активирующихся при растяжении клетки, приводя как к активации сигнального каскада реакций (митоген активированная протеинкиназа, NF κ B), так и продукции

вторичных мессенджеров (кальция, трифосфатинозита и циклического аденозинмонофосфата) [292]. После активации механорецепторов могут экспрессироваться цитокины, металлопротеиназы, простагландины или NO [394]. Как показали экспериментальные исследования [308], при определенных условиях перегрузка может служить триггером ингибиции матричного синтеза и хрящевой дегенерации. В свою очередь можно предположить, что ожирение может индуцировать повреждение хряща через активацию механорецепторов [69].

Однако полученные в настоящее время научные данные позволяют оценивать роль ожирения как фактора риска ОА и других хронических состояний гораздо шире, чем просто влияние повышенного ИМТ [23, 82]. Эффект увеличенной нагрузки на суставной хрящ у людей с повышенной массой тела может объяснить возрастание риска ОА коленных суставов. Однако тот факт, что ОА часто развивается в суставах, не имеющих отношения к прямому воздействию повышенного веса, позволяет предположить, что имеются какие-то другие механизмы, связанные с ожирением, способные изменить метаболизм хрящевой и костной ткани и привести к развитию заболевания [32, 69].

Прогрессирование ОА связано с травмами коленных суставов в анамнезе и генерализованным характером ОА [327]. На скорость прогрессирования гонартроза влияет состояние менисков и внутрисуставных связок. Травмы коленных суставов способны оказать влияние на возраст начала гонартроза [22], пациенты с посттравматическим гонартрозом в целом на 15-20 лет моложе больных с первичным ОА [176]. Установлено влияние варусной деформации коленных суставов на скорость прогрессирования гонартроза [141]. Прогрессирование ОА тесно связано с суставным воспалением, которое часто протекает без ярких признаков синовита. Тем не менее, это классическое воспаление, при котором отмечается активация

лимфогистиоцитарных клеток с локальным выбросом провоспалительных цитокинов -IL-1, IL-6, TNF- α , гиперэкспрессией циклооксигеназы-2, повышением синтеза провоспалительных простагландинов и выбросом тканевых протеаз (металлопротеиназы) [22, 30]. Именно персистирование субклинического синовита, сопровождающегося выбросом медиаторов воспаления и активацией металлопротеиназ, во многом определяет характерное для ОА прогрессирование хрящевой деструкции и структурные изменения гиалуронана, определяющего вязкоэластические свойства синовиальной жидкости [30]. Наличие вторичного синовита коленных суставов достоверно коррелирует с большей скоростью деградации суставного хряща, равно как и формирование остеофитов [22].

Наибольшее значение имеет ОА коленного сустава, встречающийся чаще других локализаций этого патологического процесса [10]. В одном из последних крупных исследований по эпидемиологии ОА в Европе - Zoetermeer Community Survey - распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим критериям составила 14 100/100 000 у мужчин и 22 800/100 000 у женщин старше 45 лет [213], ОА коленных суставов чаще встречается у женщин, им часто страдают чернокожие американцы.

К факторам риска развития ОА коленного сустава так же относятся пожилой возраст, женский пол, высокая физическая активность, ожирение, которое является независимым фактором риска развития гонартроза, особенно у женщин с двусторонней локализацией поражения. Имеют значение высокая минеральная плотность костной ткани, травмы в анамнезе, применение гормональной заместительной терапии, низкое потребление антиоксидантов, витаминов С и D, слабость квадрицепса [328], интенсивные занятия спортом и курение. Обращает на себя внимание факт двукратной учащенности патологии в семьях больных ОА [53, 65] и у людей с избыточной массой тела, как и большая частота его развития у лиц с врожденными дефектами опорно-двигательного аппарата

[62]. Ушибы (повреждения) суставов значительно повышают риск развития ОА. Ретроспективный анализ показывает, что повреждения коленных суставов в детском или юношеском возрасте значительно увеличивают риск ОА колена в возрасте 65 лет [224]. Локальные механические факторы играют большую роль в прогрессировании ОА коленных суставов. Последний часто является вторичным и может быть обусловлен нарушениями анатомической оси голени - варусной или вальгусной их деформацией, которая значительно увеличивает риск прогрессии тибеофemorального ОА. В то же время к факторам риска прогрессирования ОА коленного сустава относятся также вялотекущий синовит и субхондральный костный отек по данным МРТ [10]. Согласно современным данным [284, 400], ожирение является фактором риска ОА и многих других заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями [33], а нарушения функции и ограничения нетрудоспособности, как правило, сопровождающие ОА, в свою очередь приводят к увеличению индекса массы тела и индуцируют развитие кардиоваскулярных болезней и диабета. В первую очередь это относится к первичному ОА коленных суставов, при котором выявлена четкая зависимость между уровнем ИМТ и риском ОА [287, 434].

Распространенность ОА тазобедренного сустава существенно ниже. Остеоартрит бедра чаще встречается в западных странах, что свидетельствует о важной роли образа жизни и экологических факторов на развитие болезни [158]. Остеоартроз тазобедренного сустава (коксартроз) в 50 - 60% случаев является вторичным, чаще всего следствием дисплазии сустава, это наиболее прогностически неблагоприятная локализация остеоартроза. При ОА тазобедренных суставов нет значимых различий по полу. Он редко диагностируется в азиатской популяции, при нем часто выявляют врожденные дефекты развития - врожденную дисплазию бедра, болезнь Легг-Кальве-Пертеса (Legg-Calve-Pertes) и др. Риск развития ОА у

людей с врожденными дефектами опорно-двигательного аппарата повышен в 7,7 раза [271].

ОА суставов кистей представляет собой гетерогенное, гендернозависимое заболевание, чаще встречающееся у женщин в возрасте старше 50 лет [207, 271], в преобладающем большинстве случаев является примером первичной формы заболевания при котором имеются основания предполагать существование генетически детерминированной аномалии структуры хрящевой ткани. В пожилой популяции рентгенологические признаки ОА кистей встречаются в 80% случаев. Генетические факторы повышают риск развития первичного ОА кистей. Так, ещё Stecher (1941) предположил, что образование геберденовских узелков — врожденная аутосомная сексопосредованная черта ОА, поскольку, по его данным, геберденовские узелки у женщин обнаруживались в 10 раз чаще, чем у мужчин. При этом у матерей и сестер больных геберденовские узелки выявлялись соответственно в 2 и 3 раза чаще, чем у женщин того же возраста в популяции. Частота развития ОА в семьях больных, страдающих ОА, в 2 раза выше, чем в популяции. У многих больных длительное время отмечается лишь узелковая деформация дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей и некоторое ограничение движений в них, а боль либо отсутствует, либо появляется только после значительных нагрузок на эти суставы. Стойкие болевые ощущения, а также припухлость и гипертермия околосуставных тканей появляются при присоединении вторичного синовита, который может иметь разную длительность, рецидивирует. Стойкое его наличие приводит к значительной деформации суставов, выраженным нарушениям их подвижности, появлению рентгенологических признаков деструкции (так называемый эрозивный остеоартроз) [86]. Помимо межфаланговых, при этой форме остеоартроза часто поражаются пястно-фаланговый сустав I пальца и I запястно-пястный сустав.

Остеоартроз плюснефалангового сустава I пальца стопы чаще всего развивается вследствие различных аномалий переднего отдела стопы.

Можно предположить, что в будущем из ОА будет выделен полиостеоартроз межфаланговых суставов кистей, передающийся по наследству в основном по женской линии, часто сочетающийся с гонартрозом, возникающий в постменопаузе и, вероятно, связанный с имеющейся в это время эстрогенной недостаточностью [207], различные вторичные (прежде всего посттравматические артрозы) и многие другие формы ОА [181, 207].

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза заболевания, однако многие аспекты до сих пор остаются спорными [6]. До сих пор не установлено, что является первичным эпицентром поражения при ОА - гиалиновый хрящ или субхондральная кость [69], что является пусковым фактором деградации суставного хряща [6].

Длительное время считалось, что первоначальные изменения возникают в суставном хряще. Сложность патогенеза ОА определяется особым строением гиалинового хряща, состоящего из клеток и матрикса, представленного трехмерной сетью коллагеновых волокон, в основном II типа, протеогликанами и гиалуроновой кислотой. Можно выделить три различные зоны хряща: поверхностную, среднюю и глубокую. Механические травмы или воспаление нарушают соотношение этих уровней, что может приводить к непоправимому повреждению и в дальнейшем воспалению хряща и деградации при попытке регенерации. Существует дефектный механизм ремонта, в результате которого происходит рубцевание, истончение и эрозия суставного хряща у пациентов с остеоартритом [244]. Это заболевание является результатом дегенеративного и репаративного процессов с локализацией в хряще и субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением [10]. При

развитии ОА наблюдается недостаточное образование или повышенный катаболизм компонентов хрящевой ткани. В результате взаимодействия различных факторов (биохимические и генетические факторы, а также механический стресс) [277] развиваются нарушения обмена и синтетической активности хондроцитов, изменение физико-химических свойств матрикса суставного хряща. В ответ на избыточную нагрузку происходит активация интегрин рецептора (механорецептора), экспрессия митоген-активированной протеинкиназы и ядерного фактора-каппа В [277]. В основе нарушений метаболизма хряща лежит недостаточный синтез протеогликанов в пораженном хряще, фрагментация и уменьшение содержания протеогликановых агрегатов, экспрессия супероксидных радикалов, активация коллагеназы и фосфолипазы А₂, редуцированный синтез гиалуроновой кислоты синовиоцитами, гиперпродукция IL-1 и TNF- α и гиперпродукция PgE₂ [10, 81]. В результате уменьшается количество и ухудшается качество компонентов хрящевой ткани, нарушается стабильность структуры коллагеновой сети. Начинают размножаться неполноценные хрящевые клетки, в них быстро появляются ультраструктурные изменения [46]. Существует мнение, что при остеоартрозе меняется фенотип хондроцитов, в результате чего они начинают синтезировать короткий коллаген, не образующий фибрилл, и низкомолекулярные протеогликаны, которые не могут формировать комплексы с гиалуроновой кислотой, не свойственные нормальной хрящевой ткани. В результате за счет выхода уменьшенных молекул гликозаминогликанов за пределы матрикса, происходит их потеря, и как следствие, изменение нормальных биомеханических свойств хрящевой ткани. На ранних стадиях артроза в синовиальной жидкости изменяются показатели клеточного иммунитета, снижается уровень CD8⁺, увеличивается CD4⁺ и CD20⁺ клеток, нарушается экспрессия ими ранних CD25⁺ и поздних HLA-DR⁺ маркеров активации. Повышается экспрессия индукторного фактора апоптоза CD95⁺ лимфоцитами синовиальной

жидкости, содержание неоптерина [91, 96]. Гуморальный иммунитет характеризуется повышением уровня IgG и IgA в синовии. Отмечается увеличение концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости больных ОА. Наиболее выраженные изменения локального иммунного статуса имеют место при длительности ОА до 1 года и небольшой активности вторичного синовита [96]. На этом фоне происходит апоптоз измененных хондроцитов [92], дезорганизация и уплотнение фибрилл коллагена [46]. В синовиальной жидкости больных ОА I стадии резко снижается концентрация IL-1a, IL-1p, IL-2, TNF- α , IL-10 по сравнению с 0 стадией заболевания [90].

На ранних стадиях ОА измененные протеоглики хорошо поглощают воду, но не могут её удерживать, молекулы воды пропитывают коллагеновый матрикс, что приводит к его набуханию и разволокнению. Гипергидратация и нарушения архитектоники сети коллагеновых волокон ведет к утрате амортизационных свойств хряща, размягчению и постепенной фрагментации его ткани. Ещё больше нарушается метаболическая функция хондроцитов, повышается активность ферментов этих клеток, что приводит к усилению деструктивных процессов в матриксе хряща на всех уровнях [46]. На ранней стадии ОА происходят дегенеративные изменения ядер хондроцитов при отсутствии непосредственно деструкции суставного хряща [90]. Позже хрящ дегидратируется, дезорганизуется, поверхностный слой разволокняется, в более глубоких слоях прогрессирует апоптоз хондроцитов, реактивно развивается гиперплазия и пролиферация хондроцитов с увеличением их синтетической функции, идет повышенный синтез низкомолекулярных протеогликанов [92]. Хрящ теряет прочность и эластичность, становится шероховатым. Данные изменения предшествуют деструкции хряща и развиваются в зоне наибольшей нагрузки [46]. Повреждение отдельных зон хряща приводит к нарушению конгруэнтности суставных

поверхностей, ещё большей локальной перегрузке суставных тканей и прогрессированию дистрофических процессов. Со временем неравномерно уменьшается толщина хряща, на фоне значительного уменьшения количества хондроцитов уменьшается содержание протеогликанов. В результате прогрессирующего уменьшения содержания хондроитинсульфата, кератинсульфата, гиалуроновой кислоты в поверхностных и глубоких слоях хряща происходит расщепление матрикса с формированием эрозий и глубоких вертикальных трещин и дефектов, достигающих субхондрального отдела кости. Хрящ прогрессивно истончается, местами обезвествляется, при дальнейшем растрескивании обнажается субхондральная кость. Фрагменты хрящевой ткани и субхондральной костной ткани, микрокристаллы кальция, образующиеся в дистрофически измененном хряще, попадая в полость сустава, фагоцитируются клетками синовиальной жидкости и оболочки, стимулируя высвобождение медиаторов воспаления, что ведет к реактивному синовиту. Снижается синтез коллагена II типа с повышением синтеза коллагенов I, III, X типов. Активация хондроцитов приводит не только к ухудшению синтеза полноценных компонентов матрикса хряща, но к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), COX 2, оксида азота [81, 106]. Гистологически синовиту при ОА, в отличие от синовита при артритах, свойственна очаговость, небольшая выраженность, тенденция к развитию фиброза синовиальной оболочки и редуцированию ее артериальной сети [46]. Целый ряд цитокинов, таких, как IL-1 β и TGF- β , протеазы и синтетазы оксида азота являются необходимыми для деградции хряща в патогенезе ОА. Хотя остеоартроз рассматривается в качестве дегенеративного заболевания, в его патогенезе важную роль играет персистирующее воспаление в тканях сустава, обусловленное экспрессией провоспалительных медиаторов [219, 259, 234]. Это воспаление способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща с его

дегенерацией и уменьшением объема. Среди медиаторов воспаления, ответственных за прогрессирование этого заболевания, ключевое значение имеет IL-1 β , который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ [10]. Хондроциты в ответ на повреждение вырабатывают ферменты, прежде всего ММР, способствующие деградации и развитию неадекватной репаративной реакции [297]. При ОА наблюдается экспрессия, по крайней мере 5 ММР: коллагеназы-1 (ММР-1), стромелизина (ММР-3), желатиназы-92kd (ММР-9), матриксина (ММР-7) и коллагеназы-3 (ММР-13). Помимо этого в каскаде биологически активных веществ, принимающих участие в патогенезе ОА, фигурируют также простагландины, оксид азота, цитокины, включая хемокины и адипокины [20], фрагменты фибронектина и нейропептиды [277], которые вызывают усиление дистрофических и деструктивных изменений суставного хряща, способствуют развитию воспаления и интенсивности восприятия боли. Ряд продуктов воспаления, такие как брадикинин и гистамин, участвуют в стимуляции афферентных нервных волокон, а Pg, LT, IL-1 β и IL-6 могут повышать чувствительность этих волокон к экзогенным раздражителям [46, 81]. Освобождающиеся в результате повреждения хряща продукты распада хондроцитов и коллагена являются антигенами и могут индуцировать образование аутоантител с формированием стойкого локального воспалительного процесса. Иммунные комплексы поддерживают воспаление и способствуют развитию дегенеративных процессов в хряще. Повышение активности цитокинов, особенно в поверхностных слоях хряща, усиливает дегенерацию. Цитокины стимулируют продукцию протеаз, активатора плазминогена, PgE₂, способствует размножению синовиальных клеток, подавлению синтеза коллагена и протеогликанов хондроцитами. В результате повреждения синовиальной оболочки иммунными комплексами и усиления продукции цитокинов развивается синовит. Однажды начавшееся высвобождение биологически активных веществ в тканях

сустава поддерживает воспалительный процесс с последующим повреждением синовиальной оболочки, поддержанием реактивного синовита и повышенной продукции провоспалительных цитокинов [20, 46]. По мере прогрессирования ОА уровень IL-1 α , IL-1 β , IL-2, TNF α , IL-10 повышается, достигая максимальных значений при III стадии болезни. Содержание хемокина IL-8 при прогрессировании ОА постоянно снижается, достигая минимальных значений при III стадии патологического процесса [90].

Гиперпродукция PgE2 стимулирует формирование остеобластов и индуцирует фибропластическую дегенерацию хряща. Эти патогенетические факторы приводят к дегенерации хряща с уменьшением его объема в синовиальных суставах, гипертрофии кости с формированием остеофитов и склерозом субхондральной кости, фиброзу суставной капсулы [10]. Параллельно дегенеративным процессам отмечаются и явления регенерации тканей сустава. Дефекты хряща, особенно краевые, замещаются грануляционной тканью с последующей метаплазией ее в фиброзно-хрящевую и костную ткань, образуются остеофиты [46].

Длительное время считали, что повреждение костной ткани развивается вторично в результате поражения хрящевой ткани и повышенной нагрузки на подлежащую кость. Ряд развивающихся в перегруженной костной ткани биохимических и гистохимических изменений приводит к микропереломам костных трабекул, образованию кист, повреждению сосудистой сети, в субхондральной кости и синовиальной оболочке развиваются нарушения гемодинамики и микроциркуляции [157], что в свою очередь способствует внутрикостной гипертензии. Развивается тканевая гипоксия. Это, в свою очередь, усугубляет дегенерацию хряща. Процесс поддерживает себя сам, поэтому приобретает по сути необратимый характер. В подлежащей кости отмечаются признаки пролиферации, приводящие к ее уплотнению,

развитию остеофитов, увеличивающих площадь опорных поверхностей и некоторому снижению давления на суставной хрящ и подлежащую кость. В поздних стадиях патологического процесса хрящевая ткань в значительной мере утрачивается и суставами становятся поверхности непосредственно эпифизов костей. Суставы значительно деформируются, возрастает давление на околосуставные мягкие ткани, усиливается болевой синдром. По последним данным, при ОА в процесс вовлекаются все морфологические образования сустава, изменения отмечаются в интра- и периартикулярных связках, сухожилиях и сухожильных влагалищах в виде лигаментитов, теносиновитов, энтезитов; в виде гипо- и атрофий периартикулярных мышц; бурситов околосуставных сумок; в субхондральной костной ткани в виде остеосклероза, нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, формирования краевых остеофитов [69], дегенерации менисков и изменений в нейросенсорной системе. Такие изменения возможны в любом суставе, но наиболее характерны для суставов кистей с поражением дистальных, проксимальных межфаланговых суставов и 1-го запястно-пястного сустава (ризартроз Форестье), стоп, позвоночника, а также коленного и тазобедренного суставов [10]. Патологические процессы, происходящие в разных тканях сустава при ОА, взаимосвязаны и, как правило, способствуют прогрессированию суммарных изменений. В целом прогрессирование изменений сустава при ОА происходит медленно. При вторичном ОА в суставах происходят аналогичные изменения, но процессы в хрящевой ткани идут более диффузно, а явления вторичного воспаления, как правило, выражены несколько меньше [46].

Исследования последних десятилетий свидетельствуют об активном участии костной ткани в патогенезе ОА [153]. Суставной хрящ не имеет ни кровеносных сосудов, ни нервных окончаний, и нет ясности в том, как протекает иннервация хряща и, особенно его трофика - из синовиальной

жидкости или из субхондральной кости. Не исключено, что первичным субстратом поражения в суставе при ОА является подлежащая под гиалиновым хрящом кость, а суставной хрящ страдает вторично, так как не получает адекватного питания из подхрящевого отдела кости. Все больше и больше уделяется внимание суставу не как совокупности костных суставных поверхностей, хрящевых структур, синовиальной жидкости, суставной капсулы и параартикулярного аппарата, а как единому органу с присущими ему едиными нейротрофическими, метаболическими, иммунными и функциональными составляющими [102]. Доказательства патогенетической связи изменений в субхондральной кости с развитием ОА были получены ещё в 1993 г. Р. Дьерре и соавторами [325] при скинтиграфическом исследовании коленных суставов, обнаружившим связь этих изменений с прогрессированием ОА. В настоящее время вовлечение СХК в патогенез заболевания является установленным фактом, а по некоторым данным, изменения именно в СХК ответственны за инициацию поражения хряща и связаны с тяжестью ОА [22]. Активацию процессов ремоделирования СХК можно рассматривать в качестве предиктора потери суставного хряща [398]. Было доказано, что увеличение выделения продуктов деградации костной и хрящевой тканей способствует более быстрому прогрессированию заболевания [228]. Наличие корреляции между значениями МПКТ в субхондральных отделах и объемом, а также дефектами хряща подтверждено в ряде исследований [166, 179, 201]. Среди причин нарушения ремоделирования СХК, помимо изменения ответа на воздействие остеотропных гормонов и биохимических процессов в остеоцитах, рассматривается теория повышения жесткости СХК как части общего нарушения костного метаболизма, а именно повышения МПКТ скелета [22]. Многочисленные исследования выявили повышение МПКТ у больных ОА крупных суставов [6, 22, 241], хотя существуют и другие данные по снижению костной массы у больных с выраженными стадиями ОА [389]. Наиболее вероятно,

что при ОА происходит увеличение скорости как анаболической так и катаболической составляющей ремоделирования СХК, а преобладание какого-либо процесса определяется стадией заболевания [69]. Высокая МПКТ периферического скелета, по мнению большинства авторов, является фактором риска возникновения ОА и ассоциируется с ростом остеофитов, в то время как взаимосвязь с сужением суставной щели не доказана. У больных с уже диагностированным гонартрозом доказательств взаимосвязи МПК с прогрессированием ОА получено не было [22, 241]. Установлена негативная ассоциация МПКТ СХК с возрастом обследуемых и с женским полом, и позитивная - с ИМТ [179]. На ранних стадиях гонартроза выявлено утолщение горизонтальных трабекул большеберцовой кости, утолщение трабекулярного слоя при ОА не сопровождается повышением МПКТ, а является следствием увеличения объема остеоида [22]. В ряде экспериментальных моделей ОА было отмечено, что увеличение объема остеоида часто является более выраженным, чем изменения в суставном хряще, утолщение СХК предшествует фибрилляции суставного хряща [22]. Развитие остеопороза в субхондральных отделах на ранних стадиях ОА, вновь затрагивает вопрос патогенеза ОА [104, 115]. Характерные для ОА изменения развиваются в СХК гораздо быстрее, чем в хряще. Значительное увеличение нагрузки на СХК вследствие развития нестабильности сустава имеет большее значение в прогрессировании ОА, чем дефекты суставного хряща [22]. На моделях ОА у животных показано, что на ранних стадиях ОА отмечается усиление костной резорбции и развитие остеопороза в субхондральных отделах, в дальнейшем происходит увеличение скорости костеобразования. В целом ОА характеризуется очаговой потерей суставного хряща, центральным и краевым образованием новой костной ткани [69]. МРТ изменения субхондральной кости коррелируют с симптомами ОА и ассоциируются с прогрессированием заболевания и увеличением маркеров костного обмена [6]. Имеются данные о том, что отек костного мозга, выявляемый на МРТ,

служит фактором риска более быстрого прогрессирования заболевания [201, 387]. Установлено, что отсутствие субхондральных костных изменений и отека костного мозга в начале исследования позволяет прогнозировать отсутствие усиления хондропатии через год [151]. Отек костного мозга является предиктором прогрессирования не только ОА, но и остеонекроза [22], поражение костного мозга связано, с одной стороны, с локальной МПК, а с другой – с прогрессированием ОА [22], выявлено, что "истощение" СХК преобладает в регионах, в которых обнаружены очаги отека костного мозга, причем размер этих очагов ассоциируется с повышением риска ремоделирования СХК [193, 370]. МПКТ субхондральных отделов кости может быть предиктором не только прогрессирования, но и возникновения ОА [168, 432]. В то же время наличие тесной корреляции изменений архитектоники СХК с очагами отека костного мозга, которые также рассматриваются в качестве фактора риска прогрессирования гонартроза, оставляет открытым вопрос о том, какой из показателей в большей степени влияет на скорость прогрессирования заболевания [22]. Исследование локальной МПКТ при гонартрозе показало, что МПКТ субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей увеличивается с длительностью ОА, нарастанием индекса массы тела и коррелирует с выраженностью боли, шириной суставной щели, размером остеофитов [6]. Установлено, что варусная деформация коленных суставов является результатом не только потери суставного хряща, но и структурных изменений в СХК, выявлена статистически достоверная негативная корреляция между величиной феморотибиального угла и МПКТ в проксимальных отделах бедра и субхондральных участках латерального мыщелка большеберцовой кости [336]. В последнее десятилетие стало появляться все больше сведений по вопросу применения противоостеопоротических препаратов для лечения ОА. Препараты для лечения остеопороза позволяют влиять на метаболизм субхондральной кости. У этих препаратов доказаны хондропротективные

свойства. Обсуждается их способность не только подавлять активность остеокластов и усиливать дифференциацию остеобластов, но и прямо или опосредованно через первичную супрессию костного обмена действовать на хрящ и уменьшать его деградацию, влиять на апоптоз хондроцитов [6, 73, 205, 329]. Представленные факты подтверждают теорию иницирующей роли СХК в развитии ОА, а также ее значительного вклада в прогрессирование заболевания [22].

В последние годы были проведены исследования подтверждающие достаточно высокую частоту заболеваний внутренних органов при полиостеоартрозе. Наряду с ожирением у больных гонартрозом особенно часто выявлялась патология сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца, и цереброваскулярные нарушения, вплоть до инсульта. Особенно требует внимания двойное повышение ИБС у лиц с гонартрозом по сравнению с соответствующим контингентом больных без признаков гонартроза [60, 62]. В настоящее время концепция о взаимосвязи между хроническим воспалением и заболеваниями, ассоциированными с ожирением, получила широкое признание [79]. При увеличении массы жировой ткани увеличивается количество инфильтрирующих ее макрофагов. Эти данные легли в основу гипотезы о том, что воспалительный процесс в жировой ткани является причиной системных метаболических и сосудистых нарушений [16,20,44]. Ожирение является фактором риска развития ОА суставов кистей [142], тазобедренных суставов и другой патологии костно-мышечной системы [284]. Показано, что висцеральный жир - активный эндокринный орган в связи с наличием в его клетках провоспалительных факторов, таких как IL-1 и TNF- α , а также большого числа адипокинов [60, 62], которые могут принимать активное участие в развитии дегенеративных изменений в суставах у пациентов с ожирением [117, 237, 290, 351].

ГЛАВА 3. АДИПОКИНЫ. РОЛЬ ВИСФАТИНА В НОРМЕ И В ПАТОЛОГИИ.

Ожирение в наше время рассматривают как хронический вялотекущий воспалительный процесс, который тесно связан с выделением белой жировой тканью множества факторов, большинство из которых имеют провоспалительную природу, включая классические цитокины, такие как IL-6, IL-1 и TNF- α , адипокины, такие как лептин, адипонектин, резистин, висфатин и другие недавно выявленные факторы, такие как хемерин, липокаин, или сывороточный амилоид А [218]. Адипокины являются разновидностью цитокинов, относятся к постоянно пополняющейся группе факторов, выделяемых белой жировой тканью. Они проявляют плеiotропные функции на разных путях обмена, влияют на обмен глюкозы, жиров, а также участвуют в модуляции иммунного и воспалительного ответов [218].

Уже доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита и их возможное участие в прогрессировании остеоартроза [123, 188, 315, 361]. К настоящему времени накоплены обширные сведения о цитокинах-молекулах, которые являются посредниками межклеточных взаимодействий и участвуют во многих физиологических и патологических процессах [31]. Работ, посвященных изучению роли адипокинов в патогенезе РЗ значительно меньше.

Известно, что основным источником адипокинов являются инфильтрирующие жировую ткань макрофаги [309]. Клетки жировой ткани не только выделяют провоспалительные медиаторы, но и отвечают на провоспалительные сигналы синтезом цитокинов, хемокинов, колониестимулирующих факторов и факторов роста. Кроме того, клетки жировой ткани принимают непосредственное участие в патогенезе воспалительных процессов [52]. В жировой ткани происходит ряд

макроскопических изменений, таких как гипертрофия, изменение плотности, неоваскуляризация и изменение клеточного состава - миграция моноцитов, изменение размеров адипоцитов и преобразование преадипоцитов в зрелые адипоциты. Это, так называемая, пластичность жировой ткани [353]. Установлено, что адипокины активно "сотрудничают" с цитокинами в процессах индуцирования циклооксигеназы, ингибируют синтез протеогликанов и коллагена II типа. Следовательно, избыточная висцеральная и абдоминальная жировая ткань может принимать участие в процессах дегенерации хрящей, развитии воспаления в суставах и, соответственно, в прогрессировании повреждения хрящевой ткани. Накопленные в литературе данные также показывают, что адипокины вырабатывают практически весь перечень компонентов, активизирующих дегенеративные процессы и воспаление как в суставных структурах, так и в развитии изменений со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 62]. Адипокины являются одними из ключевых регуляторов метаболических нарушений у больных с ССЗ, что приводит к патогенетической связи между различными на первый взгляд заболеваниями и объясняет высокую коморбидность ОА и РА с ССЗ [152]. Кроме того, жировая ткань, окружающая суставы, синовиальная жировая ткань, костно-мозговые адипоциты могут влиять на иммунологические процессы и локально, и системно [353]. В связи с тем, что наиболее хорошо адипокины изучены на примере метаболического синдрома, они условно делятся на сенситизаторы инсулина, например адипонектин [225] и антагонисты инсулина, такие как резистин и висфатин [147].

Некоторые адипокины могут быть рассмотрены как потенциальные факторы висцерального ожирения, воспаления и артрита (Рис. 2).

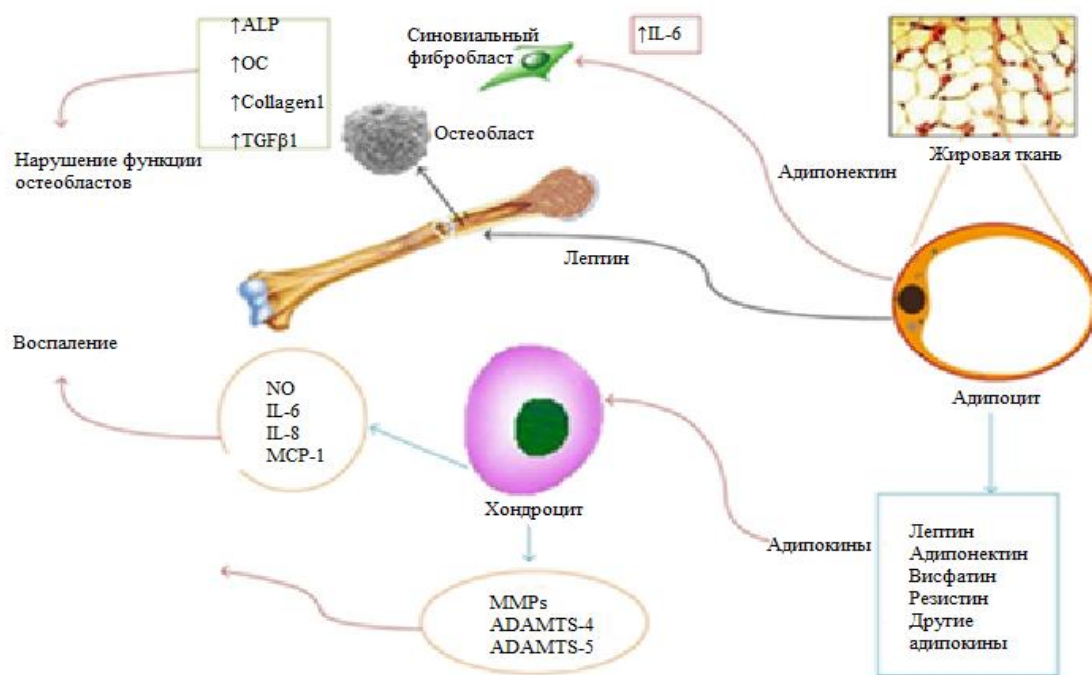


Рис. 2. Схематическое изображение влияния дисфункции белой жировой ткани на костную и хрящевую ткань [122].

Лептин в основном синтезируется адипоцитами, а его циркулирующие в сыворотке крови уровни коррелируют с массой белой жировой ткани. Уровни лептина в основном зависят от количества жира в организме, но его синтез также регулируется медиаторами воспаления [20, 122]. Концентрация лептина в синовиальной жидкости достоверно коррелирует с индексом массы тела у людей с тяжелым остеоартрозом. Существует мнение, что высокие уровни циркулирующего лептина у тучных людей могут защищать хрящ от дегенерации при остеоартрозе [215]. Одновременно было продемонстрировано, что в хрящевой ткани лептин стимулирует выделение MMPs, участвующих в повреждении хряща, таких как MMP-9 и MMP-13. Лептин работает как белок катаболических факторов (MMP-2, MMP-9), подавляя анаболические факторы (FGF – фактор роста фибробластов (Fibroblast growth factor)) в суставном хряще крыс. В эксперименте после лечения лептином в суставном хряще наблюдалось снижение синтеза протеогликанов [122, 196]. Повышенная продукция лептина при ОА в аномальных

субхондральных остеобластах стимулировала дисрегуляцию функции остеобластов [282]. Индукция лептином выделения IL-1 β , MMP-9 и продукции MMP-13 в хондроцитах указывает на провоспалительную и катаболическую роль этого гормона в метаболизме хряща [196]. Это открытие дало основание предполагать, что ожирение, по существу, не является достаточным условием, вызывающим гонартроз, а лептин принимает важное участие в развитии ОА, связанного с ожирением [20, 82, 222].

Адипонектин синтезируется в основном белой жировой тканью, имеет структурную схожесть с коллагеном VIII и X типа и фактором комплемента C1q. Он циркулирует в крови в относительно больших количествах в различных молекулярных формах [139, 310, 270]. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает кардиопротективными эффектами [125, 280]. При РЗ роль адипонектина спорна. Есть данные об участии адипонектина в процессах ингибиции IL-1 индуцированной MMP-13 и регуляции ингибитора TIMP-2 (тканевой ингибитор металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinases)) в хондроцитах [216]. Предполагается, что адипонектин может быть защитной молекулой при ОА [67, 361]. У пациентов с высокими уровнями адипонектина наблюдался меньший риск прогрессирования ОА [245], что может служить косвенным подтверждением протективной функции данного гормона в отношении гиалинового хряща [139].

По данным зарубежных авторов уровень адипонектина в сыворотке крови пациентов с РА выше, чем у пациентов с ОА и у здоровых доноров [355], а так же уровень адипонектина выше при наличии эрозивного поражения суставов. Имеются данные о том, что адипонектин может выступать в качестве провоспалительного фактора в суставах, способствовать деградации хрящевой матрицы [270, 288], увеличивая выделение MMP-3, MMP-9 и MSCP-1 в хондроцитах [113, 126, 128, 129].

Адипонектин может индуцировать экспрессию генов и синтез белков хемокинов и провоспалительных цитокинов при РА в эффекторных клетках, таких как синовиальные фибробласты, лимфоциты, хондроциты и эндотелиальные клетки. Адипонектин может способствовать развитию воспаления через синтез цитокинов, усиление хемотаксиса воспалительных клеток и Т-киллеров, тем самым способствуя разрушению тканей сустава [130]. Таким образом, ряд исследователей считает адипонектин при РА патогенной молекулой, вовлеченной в матричную деструкцию и разрушение хряща [122]. В то же время имеются данные зарубежных и российских авторов о протективной функции адипонектина на суставной хрящ. В результате снижения секреции и активности ФНО α , ИЛ6, а также индукции ИЛ1 и ИЛ10 адипонектин оказывает противовоспалительное действие. Существуют сведения о том, что у больных РА уровень данного адипокина ниже или на уровне со здоровыми донорами [223, 243, 375]. В указанных работах выявлена связь между адипонектином, активностью РА, уровнем СРБ, некоторыми компонентами МС (ИМТ, ИА, уровнями ХС, ХС ЛПВП, глюкозы), длительностью РА и количеством пораженных суставов. Авторы отметили, что наличие выраженного воспаления, свойственное РА, ассоциируется со снижением концентрации адипонектина, низкий уровень которого может рассматриваться как кластер МС. Аналогичные данные выявлены в исследованиях российских авторов [34, 50].

Предполагается, что эти расхождения в функциях адипонектина связаны с уровнем олигомеризации белка. Противоположные эффекты были описаны для низкомолекулярной и высокомолекулярной изоформы адипонектина [258].

Резистин является провоспалительным посредником [368] макрофагов/моноцитов. Он индуцирует печеночную инсулинорезистентность и, таким образом, повышает продукцию глюкозы

печенью [139]. Он выделяется жировой тканью, но был обнаружен также в макрофагах, нейтрофилах и других типах клеток [261, 357]. Резистин может быть потенциальным посредником, который связывает ОА с воспалением и ожирением [88, 339, 362]. Было показано, что этот адипокин повышается в сыворотке крови и синовиальной жидкости после травматизации суставов [340]. Рекомбинантный резистин стимулировал деградацию протеогликанов в головке бедра мыши, индукцию цитокинов, и синтез Рg Е 2. [340]. Кроме того, он ингибирует синтез протеогликанов в эксплантах человеческого хряща [126, 127, 122].

Лептин, адипонектин и резистин являются наиболее широко изученными из адипокинов [123]. Все три адипокина были обнаружены в синовиальной жидкости суставов, пораженных воспалительными и дегенеративными заболеваниями [195, 397].

Хемерин экспрессируется в основном, но не исключительно, в жировой ткани [366, 171]. Например, дендритные клетки и макрофаги имеют рецепторы к хемерину [218, 251]. Кроме того, хондроциты экспрессируют хемерин и его рецептор, а так же IL-1 β , наряду с другими адипокинами. Глюкокортикоиды способны модулировать экспрессию этого адипокина, что свидетельствует о важности хемерина в патофизиологии хондроцитов.

Липокаин 2 участвует в апоптозе кроветворных клеток [264], транспорте жирных кислот и железа [381], модуляции воспаления [180] и в других процессах [218, 194].

Сывороточный амилоидный белок А3 выделяется в острую фазу воспаления. Показано, что SAA3 принимает участие в процессах метаболизма, иммунного ответа, сердечно-сосудистом гомеостазе. Кроме того, было показано, что в хондроцитах кролика и мыши синтез SAA3 регулируется цитокинами, такими как IL-1 β , а так же лептином и адипонектином [356, 218].

Васпин - фермент из группы ингибиторов серинпротеаз, полученный из висцеральной жировой ткани с потенциальными свойствами антипротеазы [408]. Введение этого фактора мышам с ожирением улучшало толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. Назначение метформина женщинам с ожирением и синдромом поликистозных яичников приводило к уменьшению резистентности к инсулину и снижению уровня васпина в сыворотке крови [406].

Оментин является белком, выделяемым жировой тканью сальника, его концентрация достаточно высока в плазме крови. Несколько исследований показали, что экспрессия гена оментина встречается при воспалительных состояниях и ожирении [311]. Недавно было продемонстрировано повышение уровня васпина и снижение уровня оментина в синовиальной жидкости у пациентов с РА по сравнению с ОА [405]. Этот факт позволяет предположить, что эти два адипокина, вероятно, участвуют в патофизиологии РА.

Висфатин представляет собой белок, состоящий из 473 аминокислот с молекулярной массой 52 кДа [175]. В настоящее время известно три его биологические функции [433] и соответственно три названия, под которыми данный белок упоминается в литературе – никотинамид фосфорибозил трансфераза, фактор, стимулирующий колонии пре-В клеток, висфатин.

Первая - наиболее изученная в биохимии - функция фермента (Nampt), катализирующего первый этап в биосинтезе никотинамид адениндинуклеотида из никотинамида (Рис.3). Никотинамид фосфорибозил трансфераза регулирует скорость синтеза NAD в клетках млекопитающих на стадии образования никотинамид мононуклеотида [229, 300]. Опыт показывает, что TNF- α и другие провоспалительные молекулы влияют на обмен NAD. Например, эндотоксин, мощный компонент врожденного иммунитета, вызывает резкое увеличение экспрессии

фермента, принимающего участие в ограничении синтеза NAD из никотинамида [188, 321, 323, 343].

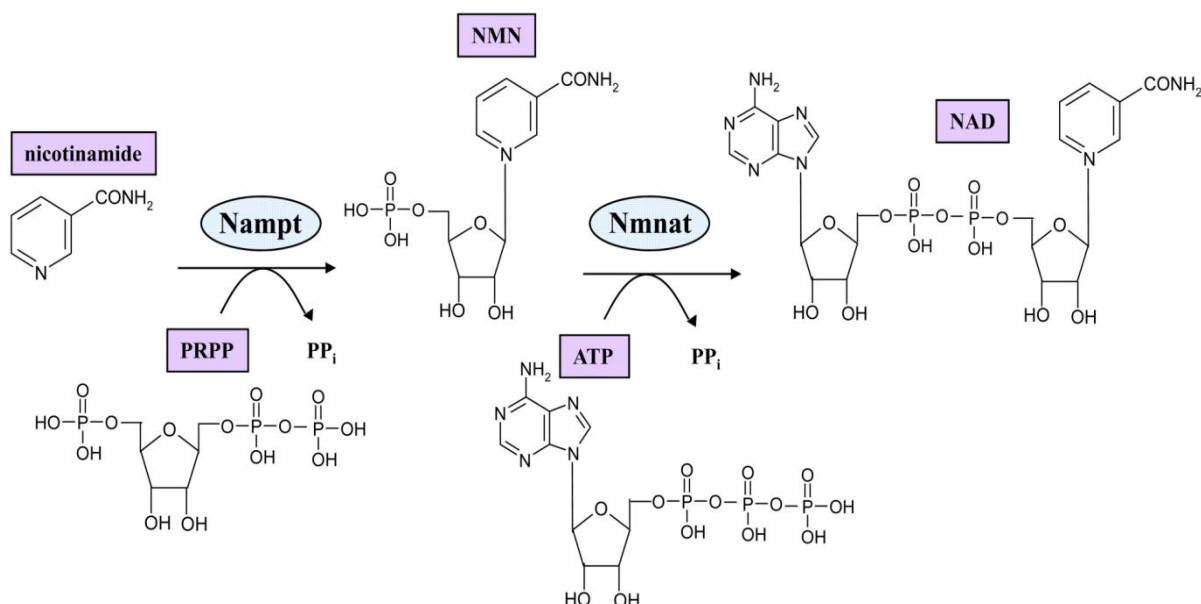


Рис. 3. Nampt - фермент, участвующий в биосинтезе NAD. Передача остатка фосфорибозила от 5-фосфорибозил-1-пирофосфата никотинамиду с помощью Nampt, фактор, ограничивающий скорость синтеза NAD в клетках млекопитающих. Nampt преобразовывает никотинамид в никотинамид мононуклеотид с последующим участием в цепи превращений мононуклеотида никотинамида аденилтрансферазы [229].

Позже Самал и соавт. открыли 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) [175, 295].

В 2004 г. группой японских ученых был выделен гормон, который синтезировался преимущественно висцеральной жировой тканью, обладал инсулинмиметическим эффектом. Новое вещество получило название висфатин [424] (Рис. 4, 5). Кроме жировой ткани он так же выявлялся в

печени, костном мозге, мышцах. В крови циркулирует в виде мономерных и димерных форм.

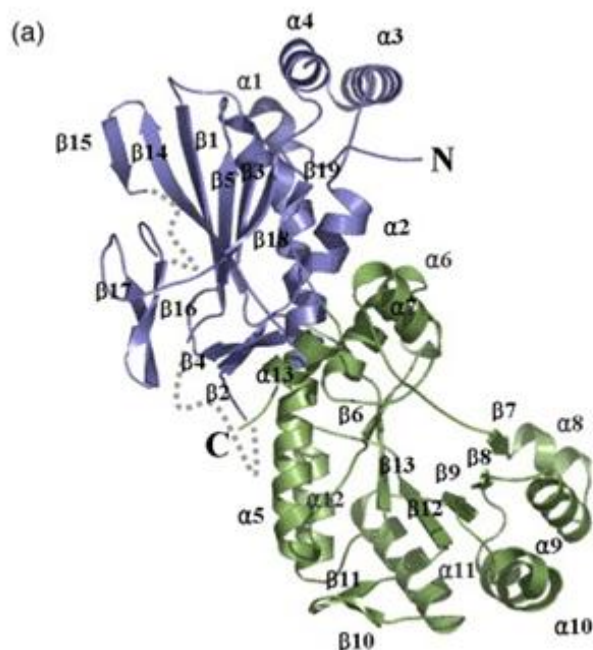


Рис. 4. Кристаллическая структура висфатина. Схематическое изображение мономера висфатина (α -спирали, β -складки) [184].

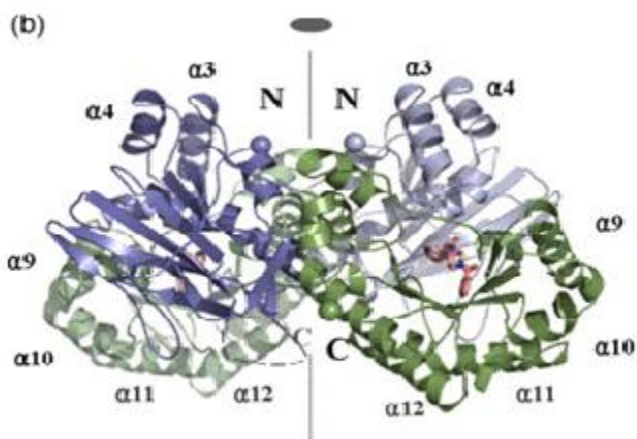


Рис. 5. Кристаллическая структура висфатина. Схематическое изображение димера висфатина. Два рецептора связывания молекулы висфатина с APO866 (ингибитор висфатина) расположены в центре мономеров [184].

В последствии было установлено, что все три белка кодируются генами, гомологичными PBEF1. Висфатин циркулирует в крови в виде мономерных и димерных форм, относится к высоко консервативным белкам, что имеет важное значение в эволюции. Мыши, лишённые гена висфатина, погибают на стадии зародыша [240]. Висфатин имеет две формы - внутриклеточную, которая отвечает за его ферментативную активность, и внеклеточную, вероятно, выполняющую функцию цитокина, однако механизмы ее действия пока изучены плохо [240].

Выделяется висфатин при активации иммунных клеток, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и В-клетки [268, 252, 388], а также в эпителиальных клетках амниотической жидкости при стимуляции липополисахарида, TNF- α , IL -1 β или IL-6 [231]. Считается, что макрофаги жировой ткани активно синтезируют висфатин [283]. Кроме того, предполагается, что висфатин играет большую роль в патогенезе острого повреждения легких [324], болезни Крона, неспецифического язвенного колита и РА. Действительно, его концентрация повышена в биоптатах больных с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом по сравнению со здоровыми лицами [418]. Ряд исследователей считают, что висфатин может оказывать антифиброзное действие на поздней стадии диффузной склеродермии, воздействуя непосредственно на фибробласты кожи путем Th1 зависимого иммунного ответа [114].

Активация и выделение висфатина происходит в воспаленной синовиальной ткани мышц с антиген-индуцированным артритом, а так же в плазме крови и синовиальной жидкости больных РА [170, 334, 322]. Точные патофизиологические механизмы участия висфатина в этом процессе пока неизвестны. Последние исследования связывают повышенные уровни висфатина с активностью РА и степенью тяжести ОА [263, 431]. Было показано, что этот лиганд, существующий во внеклеточной форме, обладает свойствами энзима, провоспалительными, а

также иммуномодулирующими свойствами [240]. В частности, рекомбинантный активированный висфатин лейкоцитов человека и синовиоцитов индуцирует выброс провоспалительных цитокинов как *in vitro*, так и *in vivo* [161, 322, 418]. Висфатин может регулировать активацию лейкоцитов и синовиоцитов человека как за счет увеличения количества костимуляторных молекул, стимуляции синтеза IL-1 β , IL-6 и TNF- α [267], так и воздействуя на предполагаемые рецепторы мембран клеток [322, 418]. Висфатин 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) [146, 182, 232, 306, 319, 409, 411, 416, 417], а может участвовать в активации цитокинов [322]. Механизм, посредством которого висфатин воздействует на активацию каскада цитокинов, пока не определен [240]. Синтез висфатина, в свою очередь, регулируется несколькими факторами, в том числе глюкокортикоидами, TNF- α , IL-6, гормоном роста [320], что предполагает сложные взаимодействия, которые могут координироваться на внутриклеточном и внеклеточном уровнях [240].

Многими исследователями было показано, что уровень висфатина увеличивается при ожирении. Кроме того, в гранулоцитах и моноцитах пациентов с ожирением синтезируется большее количество висфатина по сравнению с худыми субъектами [143, 281]. Существует гипотеза, объясняющая данный факт развитием гипоксии при увеличении жировых клеток в размерах, которая и приводит к синтезу повышенного количества висфатина [410]. Другие исследователи считают, что при ожирении увеличивается количество макрофагов, особенно в зонах апоптоза адипоцитов. Вероятно, что эти макрофаги и способствуют повышенному синтезу висфатина у полных людей [283]. Предполагается, что висфатин обладает инсулинмиметическим эффектом, однако роль этого адипокина в

метаболизме глюкозы пока до конца неясна [341, 342]. Точный механизм действия этого внеклеточного белка активации иммунных клеток по отношению к инсулину является предметом споров [341, 424]. Ряд исследователей не смогли воспроизвести инсулинмиметический эффект висфатина [300, 341]. Revollo и соавторы считают, что висфатин регулирует секрецию инсулина клетками поджелудочной железы на этапе синтеза NAD [300]. Высокий уровень висфатина при атеросклерозе обнаружен в макрофагах [358, 399], которые играют важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки [260]. Плазменные уровни висфатина коррелируют с эндотелиальной дисфункцией у пациентов с диабетом 2 типа [140, 419]. Висфатин принимает непосредственное участие в патогенезе сосудистого воспаления - ключевого момента атеросклеротической болезни [221, 289]. Кардиомиоциты способны секретировать висфатин во время стресса, что в конечном итоге способствует гипертрофии сердечной мышцы [299]. При увеличении уровня висфатина у больных СД отмечается более высокая степень протеинурии, что может служить индикатором эндотелиальной дисфункции в дебюте диабетической нефропатии [414]. Исследователи считают, что висфатин синтезируется также и в почечных клетках и играет важную паракринную роль в патогенезе нефропатии. В последнее время было показано, что уровень висфатина связан с уровнем молекул клеточной адгезии-1 и может выступать в качестве маркера ЭД при хронической почечной недостаточности [359]. Уровень висфатина, связанный с VCAM-1 может выступать маркером ЭД при системной красной волчанке и служить фактором, связывающим хроническое воспаление и заболевания почек [172, 211]. У больных с хроническими заболеваниями почек отмечаются более высокие уровни висфатина при снижении показателей скорости клубочковой фильтрации и нарушении функции эндотелия [412]. Кроме того, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника было отмечено повышение уровня висфатина в

сыворотке и в эпителии кишечника [418]. Вопрос о том, активно выделяется висфатин или появляется во внеклеточной жидкости пассивной диффузией при гибели клеток, остается открытым. Действительно, хроническое воспаление, особенно при РА, связано с повреждением тканей [294]. В этом контексте лизис клеток может быть ответственным за выход висфатина из клеток, что приводит к повышению концентрации висфатина в сыворотке крови и тканях больных РА и при мышинных моделях артрита [170, 322, 334]. Следует отметить, что две группы ученых недавно сообщили, что висфатин выделяется через неклассический секреторный путь из адипоцитов и трансфицированных клеток линии, полученной на материале клеток яичников китайского хомячка (*Cricetulus griseus Chinese Hamster Ovary*) [342, 413].

Секреция висфатина усиливается в моделях острой травмы и сепсиса [321], а его синтез регулируется такими факторами, как глюкокортикоиды, TNF- α , IL-6, и гормон роста. Кроме того, было показано, что висфатин стимулирует хемотаксис лимфоцитов и способствует повышенному синтезу IL-1 β , TNF- α и IL-6 [418].

Гипоксия может быть одной из ведущих причин ангиогенеза при многих заболеваниях. Проведенные исследования свидетельствуют, о том что повышение уровня висфатина регулируется через индуцируемый гипоксией фактор 1 (hypoxia-inducible factor 1) [253, 410]. *In vitro* и в естественных условиях висфатин стимулирует ангиогенез через митоген-индуцированный протеинкиназный путь [416]. Соответственно, можно предположить, что висфатин играет важную роль в различных расстройствах ангиогенеза. В экспериментальных моделях КИА при гипоксии синтезируются аномально высокие значения уровня висфатина [374, 377, 407].

Висфатин может оказывать местное воздействие на ткани и совместно с другими адипокинами содействовать развитию ОА [262].

Недавно Gosset и его коллеги сообщили, что при инкубации хондроцитов с IL-1 β удалось увеличить выработку висфатина в человеческой культуре хондроцитов [183]. Точно так же в хондроцитах, обработанных висфатином, отмечается повышенное содержание MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5, в то время как синтез агрекана снижен [183], что может свидетельствовать о деструктивной и катаболической роли висфатина в суставном хряще.

Совсем недавно Evans и соавторы [371] подтвердили, что висфатин стимулирует синтез матричных металлопротеиназ и хемокинов, поддерживающих синовиальное воспаление, обусловленное лейкоцитарной инфильтрацией. Положительная корреляция между висфатином и CRP подтверждает его роль, как медиатора воспаления [173, 371]. Считается, что повышенные концентрации висфатина могут стимулировать системное воспаление.

Другое исследование показывает, что инфрапателлярная жировая ткань больных ОА выделяет большое количество висфатина [263, 384]. Сделано предположение, что висфатин инфрапателлярной жировой ткани может способствовать патофизиологическим изменениям, происходящим при ОА.

У больных ОА выявлен повышенный уровень висфатина в синовиальной жидкости. Уровень этого адипокина положительно коррелирует с деградацией биомаркеров коллагена типа II и агрекана, что может косвенно подтверждать отрицательное влияние на суставной хрящ [263]. Циркулирующие в сыворотке крови уровни висфатина выше у пациентов с РА и ОА, чем в контрольной группе [395, 397, 415]. В синовиальных фибробластах больных РА повышен синтез висфатина, который активирует ядерный фактор каппа-В и связанные с ним различные провоспалительные цитокины [263, 322, 431]. Уровень сывороточного висфатина коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа общей

сонной артерии, которая является предиктором развития атеросклероза у пациентов с РА [415].

Есть данные об изменении уровня других адипокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями [208]. Физиологическая роль и значимость висфатина в их патогенезе может включать в себя регуляцию воспалительного или иммунного ответа, так как висфатин стимулирует хемотаксис и увеличивает синтез IL-1, TNF- α , IL-6 и костимуляторных молекул CD14 моноцитов. Это повышает их способность вызывать аутопролиферацию [369]. Также существует мнение, что уровень висфатина может быть не причиной, а следствием избыточного синтеза провоспалительных цитокинов при воспалении [369].

Участие висфатина в коррекции дисфункции взаимодействий в системе моноциты/макрофаги подтверждено способностью данного адипокина ингибировать вирусы иммунодефицита человека на раннем этапе заражения [137] путем разрушения инфицированных моноцитов, при этом отмечается повышение выживаемости макрофагов [220]. Висфатин может рассматриваться как фактор, стимулирующий выработку интерферона, синтез которого возрастает при увеличении уровня циркулирующего вируса [302]. Вероятно, висфатин действует на начальном этапе жизненного цикла ВИЧ [197]. Механизм действия висфатина при ВИЧ инфекции пока понятен не полностью, что требует дальнейшего изучения [399].

Таким образом, исследования показали, что висфатин активизирует лейкоциты человека и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [320].

Учитывая активное участие висфатина в метаболических процессах, регуляции синтеза и активации провоспалительных агентов, в настоящее время проводятся работы по исследованию механизмов ингибирования висфатина. Первые работы были основаны на предположении, что

инактивация висфатина приведет к торможению биосинтеза NAD⁺ из ниацинамида, что в конечном итоге может привести к истощению запасов энергии в метаболически активных клетках опухолей и вызвать апоптоз опухолевых клеток. Одновременно предполагалась возможная ингибция продукции опухолевыми клетками VEGF, с последующим прекращением опухолевого ангиогенеза.

Для блокирования висфатина в эксперименте и клинических исследованиях используется APO866 (также известный как FK866 и WK175) (Рис. 6, 7, 8, 9).

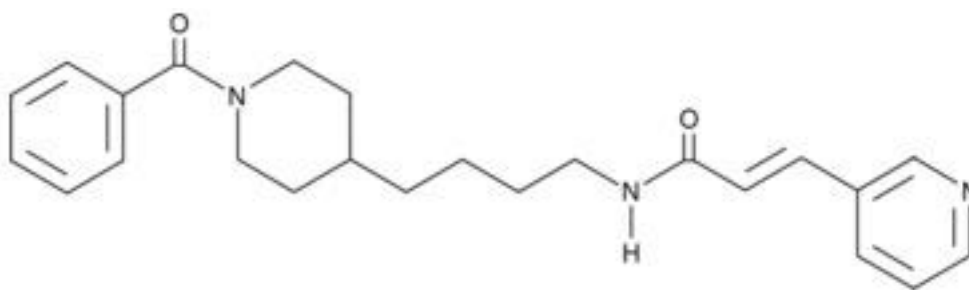


Рис.6. APO866 - низкомолекулярный ингибитор ферментативной функции висфатина (C₂₄H₂₉N₃O₂ - (E) -N- [4-(1-бензоилпиперидин-4-ил)бутил] -3- (пиридин-3-ил) акриламид) [184].

APO866 тормозит NAD коферментзависимое превращение никотинамида, что приводит к ограничению скорости биосинтеза NADH, способствует снижению уровня окислительного стресса, улучшению антиоксидантной активности и митохондриального биогенеза, активизации синтетазы оксида азота, что улучшает процесс метаболической адаптации клеток и организма в целом [303].

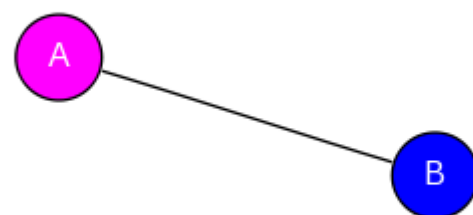
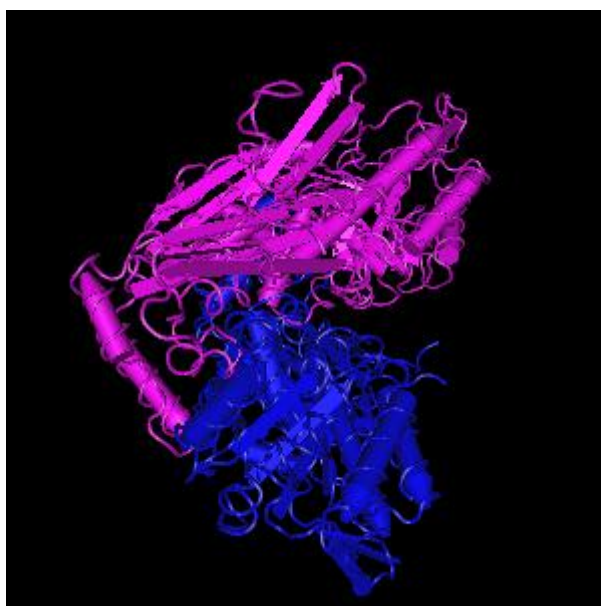


Рис. 7. Кристаллическая структура висфатина (А- и В- димер висфатина) [184].

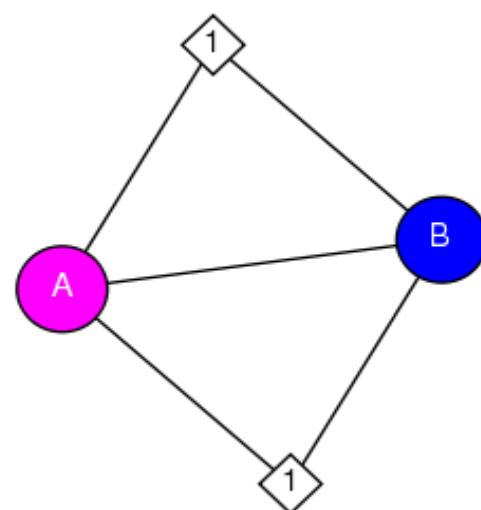
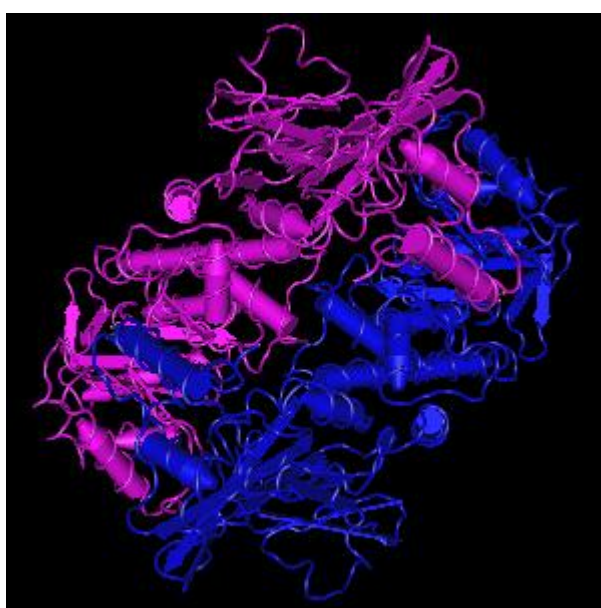


Рис. 8. Кристаллическая структура висфатина (А-В - димер висфатина) в комплексе с ингибитором АРО866 (1) [184].

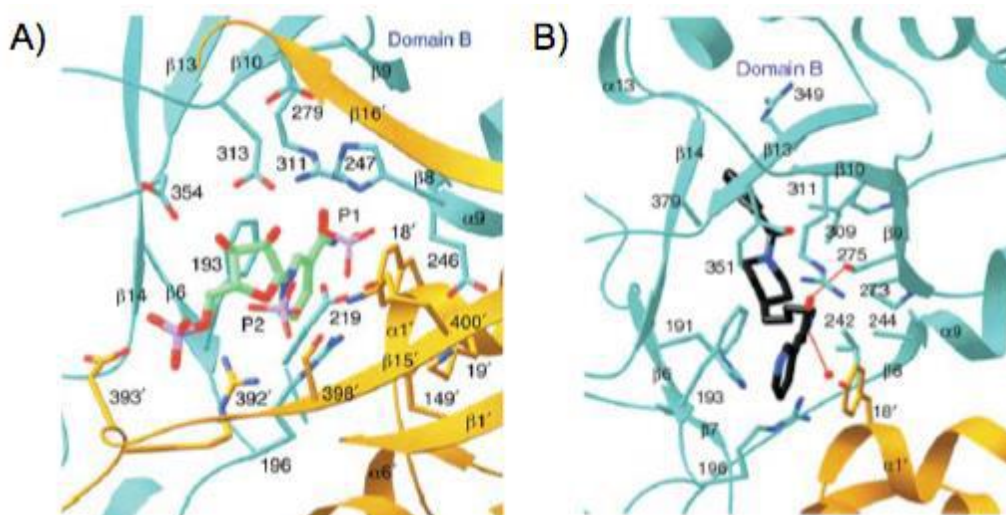


Рис. 9. Молекулярные основы ингибирования висфатина APO866 [214].

А) схема димера висфатина (голубой и желтый) кристаллизованного с никотин мононуклеотидом (зеленый и красный).

В) взаимодействие димера висфатина с APO866 (APO866 - черный).

Специфические ингибиторы висфатина могут уменьшать внутриклеточную концентрацию NAD, что возможно приводит к апоптозу клетки во многих клеточных линиях опухолей [291]. Эти данные стали теоретической основой для использования APO866 в лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями в системе апоптоза, таких как злокачественные новообразования. При изучении патогенеза КИА у мышей было выяснено, что уровень висфатина повышен в клетках синовиальной оболочки и сосудистой стенки воспаленных суставов. После введения APO866 было продемонстрировано его защитное действие на суставы при КИА. Эффект был сопоставим с действием этанерцепта [120, 161]. На моделях КИА изучено целевое воздействие на гены кодирующие синтез висфатина. При внутривенном введении miRNA, блокирующих синтез висфатина в моноцитах, снижался синтез IL-6 и ингибировалась прогрессия КИА у мышей [304].

В результате ряда экспериментов не было обнаружено токсичности на фоне лечения APO866. Вес мышей, гистопатология печени, селезенки, легких, кишечника, почек, паховых лимфатических узлов и мозга, уровни

аланинаминотрансферазы, гематологические показатели в группе, получавших АРО866, не отличалась от контрольных животных [161]. Аналогичные данные были получены на экспериментальных моделях перитонита у мышей. Было показано снижение уровня воспаления в клетках брюшины и снижение концентрации TNF- α , IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови. На клеточных линиях человеческих моноцитов была показана защитная функция АРО866 на клетки при воздействии провоспалительных цитокинов [161]. Ингибиторы висфатина показали свою эффективность на животных в моделях воспалительного артрита, эндотоксического шока, при аутоиммунном энцефалите. При травме тканей мозга повышаются уровни висфатина в рядом расположенных областях. Специфический ингибитор висфатина способен снизить вторичное воспалительное повреждение и частично уменьшить необратимые изменения серого и белого вещества мозга, очаг поражения может быть уменьшен путем введения АРО866 [386].

В настоящее время закончены I / II фазы исследования для оценки безопасности и переносимости АРО866 для лечения резистентного к другим видам терапии хронического В-клеточного лимфолейкоза, кожной Т-клеточной лимфомы, поздних стадий меланомы.

In vitro АРО866 показал высокую противоопухолевую активность в отношении различных опухолевых клеток, полученных из человеческих солидных опухолей и лейкозных клеток, в том числе CD38 - и CD38 + клеточных линий, а так же в отношении человеческих ксенотрансплантатов у голых мышей и крыс в естественных условиях. Гематологические раковые клетки очень чувствительны к АРО866. Наиболее чувствительны к АРО866 лимфоциты. Кроме того, АРО866 может иметь антиангиогенный свойства, что доказано дозозависимым снижением уровней VEGF у пациентов с хроническим В-клеточным лимфолейкозом в исследованиях I фазы [247]. Лечение хорошо

переносилось больными и было достаточно безопасным. Единственным осложнением терапии была клинически незначимая тромбоцитопения, после отмены препарата уровень тромбоцитов достаточно быстро восстановился самостоятельно. Отмечалась стабилизация заболевания в течение не менее 3-х месяцев у 4-х больных: рак предстательной железы (4 месяца), меланома (5 месяцев), саркоматоидная мезотелиома (3 месяца) и рак ротоглотки (5 месяцев). Кроме того у пациента с меланомой было отмечено уменьшение площади поражения кожи (на 80% уменьшение размера одного очага и стабильный размер других) при уровне дозы АРО866 $0,072 \text{ мг/м}^2/\text{час}$, и у пациента с мезотелиомой (умеренное снижение размера повреждений плевры) на дозе $0,108 \text{ мг/м}^2/\text{час}$. Лимфоцитопенический эффект АРО866 у пациентов дал основание проведения открытой фазы II изучения эффектов АРО866 у пациентов с рефрактерной формой кожной Т-клеточной лимфомы или рецидивом после проведения системной химиотерапии [248, 249]. В настоящее время открыт III этап исследования у пациентов с рефрактерной формой кожной Т-клеточной лимфомы.

Данные большого количества исследований предполагают возможную роль висфатина в регуляции уровней провоспалительных цитокинов, включая $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ и IL-6 . Висфатин играет важную роль в патологии воспалительных и онкологических заболеваний, дальнейшее изучение молекулярных механизмов активации адипокинов может привести к разработке новых терапевтических средств для лечения различных заболеваний. Блокаторы висфатина приводят к быстрому торможению воспалительных процессов, давая надежду на разработку новых эффективных методов лечения ревматических болезней [161].

Часть 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

4.1 Больные остеоартрозом

Под нашим наблюдением находились 110 человек, из которых 80 пациентов с первичным ОА и 30 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, находились на амбулаторном лечении в клинко-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР», в ГАУЗ «Клиническая поликлиника № 3» Центрального района г. Волгограда и на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ "ГКБСМП № 25" г. Волгограда в период с 2011 по 2013 г.г., где им было проведено первичное полное клинко-инструментальное обследование, повторное обследование пациентов с ОА проводилось через 3 мес. в амбулаторных условиях.

Для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения:

Критерии включения

1. Возраст от 38 до 80 лет
2. Наличие у пациента первичного остеоартроза в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1986, 1991 г.г.), Института ревматологии РАМН (1993 г.) [45, 87, 133]. Наличие синовита оценивалось по клиническим критериям, разработанным в НИИР РАМН, а так же по данным ультразвукового исследования суставов.
3. Индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м²
4. Пациенты, которые добровольно дали письменное информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения

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)

5. Любые иные заболевания, которые, по мнению исследователя, препятствовали удовлетворительному участию в исследовании.

Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, обследовались, как минимум дважды, при обращении на амбулаторный прием или поступлении в стационар, а также по окончании курса лечения. Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, физикальное исследование, лабораторные и инструментальные исследования. Комплекс лабораторных тестов включал общеклинический анализ крови и мочи, определение общего белка и белковых фракций крови, С-реактивного белка, "печеночных" проб (общий билирубин, трансаминазы), мочевой кислоты, мочевины и креатинина в сыворотке крови, липидный спектр крови, а также общепринятые иммунологические показатели - циркулирующие иммунные комплексы, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, иммуноглобулины классов А, М, G, антинуклеарный фактор. Иммуноферментным методом оценивался уровень висфатина в сыворотке крови. Всем больным проводились следующие инструментальные исследования: электрокардиография,

рентгенография органов грудной клетки, рентгенография и ультразвуковое обследование пораженных суставов. По показаниям у части больных проводилось ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости.

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

Оценка динамики уровня болевого синдрома у больных с ОА проводилась с помощью показателя по Western Ontario and Mc Master Universities Arthritis Index [177]. Индекс WOMAC оценивал интенсивность боли в покое и при нагрузке, длительность и выраженность скованности, функциональные способности больного. Данные параметры выражались в мм по визуальной аналоговой шкале в покое и при ходьбе. Изменение параметров WOMAC в динамике позволяло оценивать изменение состояния больного. Функциональные индексы Лекена [279] для гонартроза и для коксартроза оценивались по опросникам с градацией ответов по балльной системе. Тяжесть поражения сустава оценивалась следующим образом: 1-4 – слабовыраженная, 5-7 – средняя, 8-10 – выраженная, 11-12 – значительно выраженная, более 12 – резко выраженная.

Пациенты с различными формами ОА были в возрасте от 38 до 78 лет, из них было 52 (65%) женщины (средний возраст составил $52,08 \pm 1,58$ лет) и 28 (35%) мужчин (средний возраст - $54,07 \pm 2,0$ лет). Пациенты с ОА были сопоставимы по возрасту с группой здоровых лиц (женщины - $p > 0,1$ и мужчины - $p > 0,1$).

Распределение пациентов с остеоартрозом по возрасту и полу представлено на рисунке 10, из которого видно, что большая часть обследованных моложе 60 лет, т.е. лица трудоспособного возраста.

Инвалидность по данному заболеванию имели 27 пациентов, что составило 33,75% отобщего числа больных ОА. Инвалидность I группы имело 2 человека (7,4% от числа инвалидов), II группы - 7 человек (25,9% от числа инвалидов), III группы - 18 человек (66,7% от числа инвалидов).

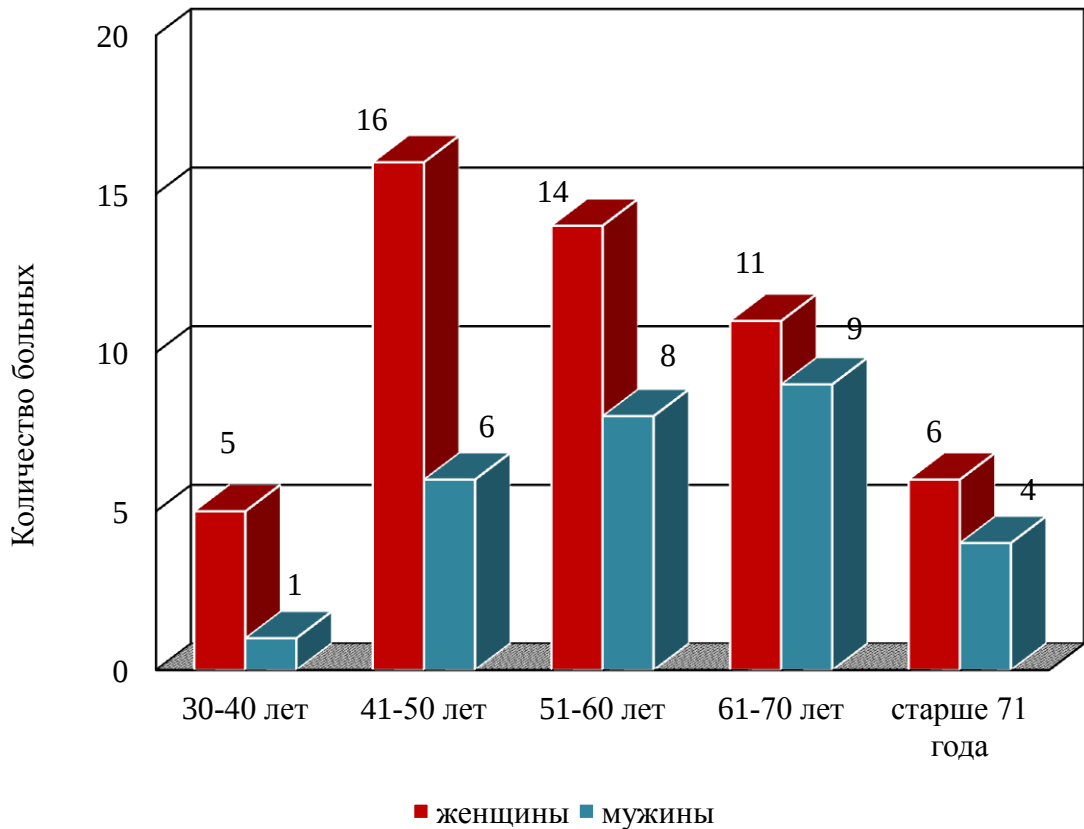


Рис. 10. Распределение больных ОА по возрасту и полу

Распределение обследованных больных в зависимости от давности заболевания представлено на рисунке 11. Средняя длительность заболевания составила $8,96 \pm 0,58$ лет. Большинство пациентов было с длительностью болезни от 6 до 10 лет (38%).

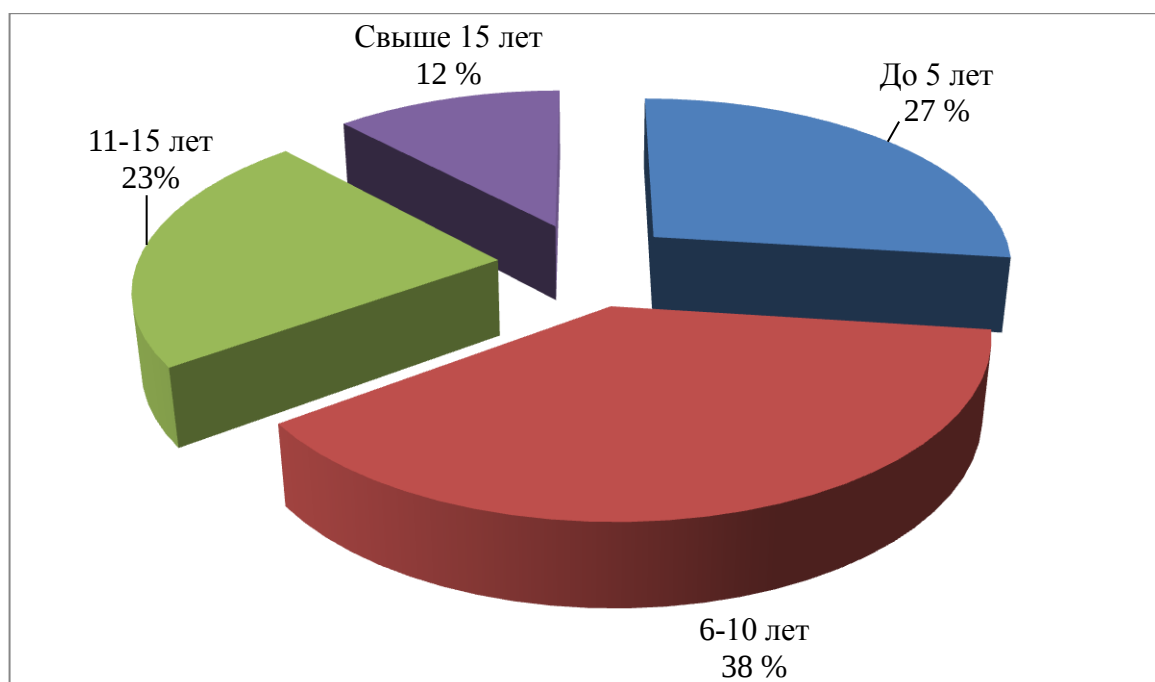


Рис.11. Распределение больных ОА в зависимости от длительности заболевания

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что явления синовита несколько чаще встречались при длительности заболевания до 5 лет (11 больных из 19 (57,89%)), при давности болезни более 5 лет заболевание значительно чаще протекало без синовита (35 больных с длительностью ОА более 5 лет из 61 (57,37%)).

Таблица 1.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАЛИЧИЕМ СИНОВИТА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ОА

Длительность остеоартроза	С синовитом n=37	Без синовита n=43	Всего больных n=80
1- 5 лет	11 (57,89%)	8 (42,11%)	19 (100%)
6-10 лет	16 (42,11%)	22 (57,89%)	38 (100%)
11-15 лет	7 (43,75%)	9 (56,25%)	16 (100%)
Более 15 лет	3 (42,86%)	4 (57,14%)	7 (100%)
Всего	37 (46,25%)	43 (53,75%)	80 (100%)

Моноартроз был отмечен у 13 (16,25%) больных, олигоартроз - у 29 пациентов (36,25%), у 38 (47,5%) – наблюдалось множественное поражение суставов. Данные о зависимости количества пораженных суставов от длительности заболевания представлены в таблице 2, из которой видно, что чем длительнее протекает заболевание, тем больше суставов вовлекается в патологический процесс.

Таблица 2.

**ЗАВИСИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВА ПОРАЖЕННЫХ СУСТАВОВ У
БОЛЬНЫХ ОА ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Длительность остеоартроза	Моноартроз n=13	Олигоартроз n=29	Полиартроз n=38	Всего n=80
1- 5 лет	6 (31,5%)	5 (26,32%)	8 (42,11%)	19 (100%)
6-10 лет	4 (10,53%)	16 (42,11%)	18 (47,37%)	38 (100%)
11-15 лет	3 (18,75%)	5 (31,25%)	8 (50%)	16 (100%)
Более 15 лет	-	3 (42,86%)	4 (57,14%)	7 (100%)
Всего	13 (16,25%)	29 (36,25%)	38 (47,5%)	80 (100%)

При рентгенологическом исследовании суставов по критериям Kellgren J. H. и Lawrence J. S. [272] у больных ОА установлены следующие стадии поражения суставов: I стадия - у 16 (20%) больных, II стадия - у 35 (43,75%) больного, III стадия - у 23 (28,75%) больных, IV стадия – у 6 (7,5%) пациентов. Взаимосвязь стадий поражения суставов с длительностью заболевания представлены в таблице 3. Из приведенных данных следует, что, чем длительнее стаж заболевания, тем больше стадия поражения суставов.

Таблица 3.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ У
БОЛЬНЫХ ОА И СТАДИЕЙ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ**

Длительность остеоартроза	Стадии поражения суставов по Kellgren J.H. и Lawrence J.S.				Всего n=80
	I стадия n=16	II стадия n=35	III стадия n=23	IV стадия n=6	
1- 5 лет	14 (73,7%)	3 (15,79%)	2 (10,53%)	-	19 (100%)
6-10 лет	2 (5,26%)	31 (81,58%)	5 (13,16%)	-	38 (100%)
11-15 лет	-	1 (6,25%)	14 (87,5%)	1 (6,25%)	16 (100%)
Более 15 лет	-	-	2 (28,57%)	5 (71,43%)	7 (100%)
Всего	16 (20%)	35 (43,75%)	23 (28,75%)	6 (7,5%)	80 (100%)

В связи с тем, что работоспособность у пациентов с остеоартрозом во многом зависит от функциональной недостаточности суставов (ФНС), было изучено распределение больных по степени ФНС. Результаты представлены на рисунке 12. Видно, что большая часть пациентов (40%) имеет ФНС 2 степени, что соответствует утере профессиональной трудоспособности, 32,5% больных – ФНС 0 и ФНС 1 степени - с сохранением профессиональной трудоспособности, а 27,5% нуждаются в постоянном уходе, что соответствует ФНС 3.

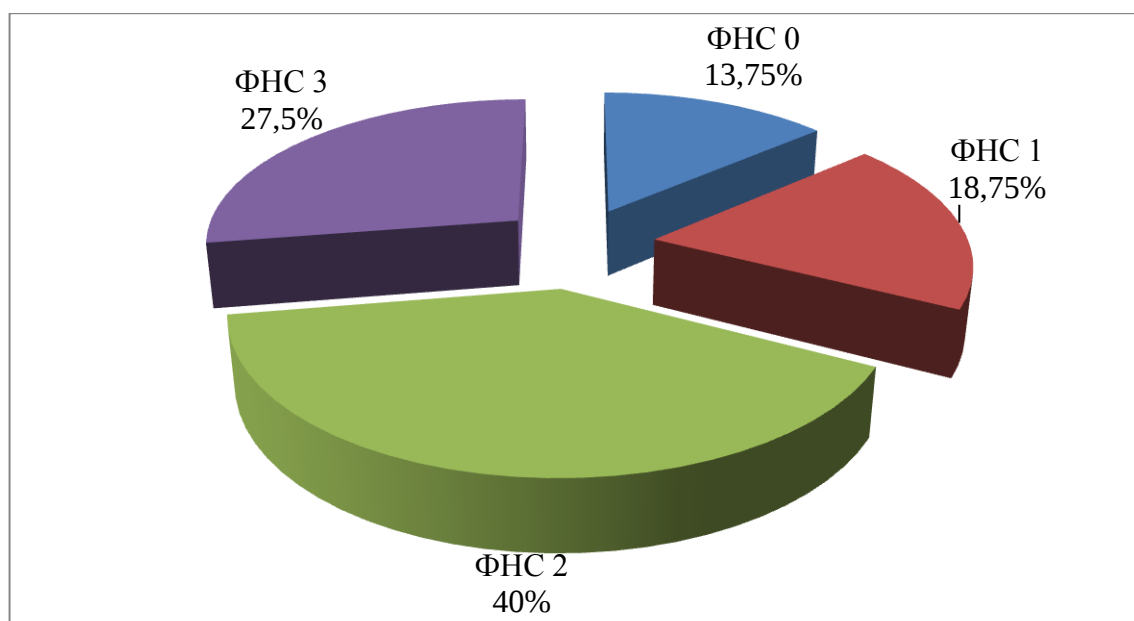


Рис. 12. Распределение больных ОА по степени функциональной недостаточности суставов

Представлялось интересным также изучить взаимосвязь между степенью ФНС и наличием или отсутствием синовита. Синовит был выявлен у 6 больных с ФНС – 1, у 11 - ФНС-2, у 16 - ФНС-3, у 4-х - ФНС 4, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАЛИЧИЕМ СИНОВИТА У БОЛЬНЫХ ОА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СУСТАВОВ

Наличие синовита	ФНС				Всего
	I	II	III	IV	
С синовитом	6 (16,22%)	11 (29,73%)	16 (43,24%)	4(10,81%)	37 (100%)
Без синовита	20 (46,5%)	16 (37,21%)	6 (13,95%)	1(2,33%)	43 (100%)
Всего	26 (27,7%)	27 (52,3%)	22 (20%)	5(6,25%)	80 (100%)

Важно было изучить основные жалобы и клинические симптомы у пациентов с ОА. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5.

**ОСНОВНЫЕ ЖАЛОБЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У
БОЛЬНЫХ ОА.**

Жалобы и клинические симптомы	С синовитом n=37	Без синовита n=43	Всего n=80
Боли в суставах, возникающие после физической нагрузки и уменьшающиеся в покое	37 (46,25%)	43(53,75%)	80 (100%)
Боли в суставах в состоянии покоя	37 (72,55%)	14(27,45%)	51 (100%)
Боли в суставах при движении	37 (50,68%)	36(49,32%)	73 (100%)
Боли при пальпации суставов	37 (56,92%)	28(43,08%)	65 (100%)
Ограничение активных движений в суставах	37 (50,68%)	36(49,32%)	73 (100%)
Узелки Гебердена, Бушара	16 (37,21%)	27(62,79%)	43 (100%)
Визуальная деформация суставов	27 (62,79%)	16(37,21%)	43 (100%)
Гипертермия в области суставов	32 (100%)	-	32 (100%)
Припухлость суставов	37 (100%)	-	37 (100%)
Боли в суставах кистей	18 (43,9%)	23 (56,1%)	41 (100%)
Боли в локтевых суставах	2 (25%)	6 (75%)	8 (100%)
Боли в плечевых суставах	3 (9,68%)	28 (90,32%)	31 (100%)
Боли в тазобедренных суставах	4 (25%)	12 (75%)	16 (100%)
Боли в коленных суставах	34 (46,58%)	39(53,42%)	73 (100%)
Боли в голеностопных суставах	26 (61,9%)	16 (38,1%)	42 (100%)
Боли в суставах стоп	12 (27,27%)	32(72,73%)	44 (100%)

Ведущими жалобами при ОА являются боли в суставах, возникающие или усиливающиеся после физической нагрузки и уменьшающиеся в состоянии покоя, боли в суставах при движении, боли при пальпации суставов, ограничение активных движений в суставах.

У больных ОА с явлениями синовита основными проявлениями являются жалобы на боли при движении и в покое, боли при пальпации суставов, ограничение активных движений, припухлость суставов. У больных ОА без синовита на первый план выступают такие жалобы и клинические симптомы, как боли в суставах при нагрузке и в движении, а также ограничение активных движений в суставах.

Все больные получали традиционную комплексную терапию: нестероидные противовоспалительные препараты, средства, улучшающие микроциркуляцию, физиотерапевтическое лечение, занимались лечебной физкультурой. Амбулаторно пациентам рекомендовалась терапия симптоматическими медленнодействующими препаратами.

Таким образом, под наблюдением находилась большая группа больных остеоартрозом, представленная пациентами с различными клинико-анатомическими вариантами течения заболевания, обследованных в сравнении со здоровыми лицами, что было необходимо для решения задач, поставленных в настоящем исследовании.

4.2 Больные ревматоидным артритом

Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов с достоверным диагнозом РА, из них было 96 женщин и 44 мужчины. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, находились на амбулаторном лечении в клинко-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР», в ГАУЗ «Клиническая поликлиника № 3» Центрального района г. Волгограда и на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ "ГКБСМП № 25" г. Волгограда в период с 2011 по 2013 г.г., где им было проведено первичное полное клинко-инструментальное

обследование. Чтобы соответствовать требованиям для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения

1. Возраст от 18 до 80 лет
2. Наличие у пациента достоверного диагноза РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010.
3. ИМТ 18,5-24,9 кг/м²
4. Пациенты, которые добровольно дали письменное информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения

1. Любая крупная хирургическая операция или инфекция в течение последних 8 недель
2. Тяжелая сопутствующая патология (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, 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.
5. Любые иные заболевания, которые, по мнению исследователя, препятствовали удовлетворительному участию в исследовании.

Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, обследовались при обращении на амбулаторный прием или поступлении в

стационар, где проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, физикальное исследование, лабораторные и инструментальные исследования. Комплекс лабораторных тестов включал общеклинический анализ крови и мочи, определение общего белка и белковых фракций крови, С-реактивного белка, "печеночных" проб (общий билирубин, трансаминазы), мочевой кислоты, мочевины и креатинина в сыворотке крови, липидный спектр крови, а также общепринятые иммунологические показатели - циркулирующие иммунные комплексы, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, иммуноглобулины классов А, М, G, антинуклеарный фактор. Иммуноферментным методом оценивался уровень висфатина в сыворотке крови. Всем больным проводились следующие инструментальные исследования: электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, рентгенография и ультразвуковое обследование пораженных суставов. По показаниям у части больных проводилось ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости.

Уровень висфатина в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1).

При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology) [111]. Пациенты с 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 - $52,8 \pm 3,8$ лет). Пациенты с РА были сопоставимы по возрасту с группой здоровых лиц (женщины - $p > 0,1$, мужчины $p > 0,1$).

Контрольная группа состояла из 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет без жалоб на боли в суставах в течение жизни.

В зависимости от возраста больные распределились следующим образом: от 20 до 29 лет - 11 (7,86%), от 30 до 39 лет - 17 (12,14%), 40 до 49 лет - 37 (26,43%), от 50 до 59 лет - 52 (37,14%), 60 лет и старше - 23 (16,43%). При анализе возрастного состава было выявлено, что основная масса больных находится в трудоспособном возрасте (от 41 до 55 лет). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рисунке 13, во всех возрастных группах преобладали женщины.

Среди обследованных больных 114 человек (81,43%) были в трудоспособном возрасте, из них 98 человек (70%) имели группу инвалидности, 47 больных, имеющих группу инвалидности работало (33,57%), 11 пациентов трудоспособного возраста были без группы инвалидности, из них из-за болезни не работало 6 человек, что говорит о высокой социальной значимости ревматоидного артрита.

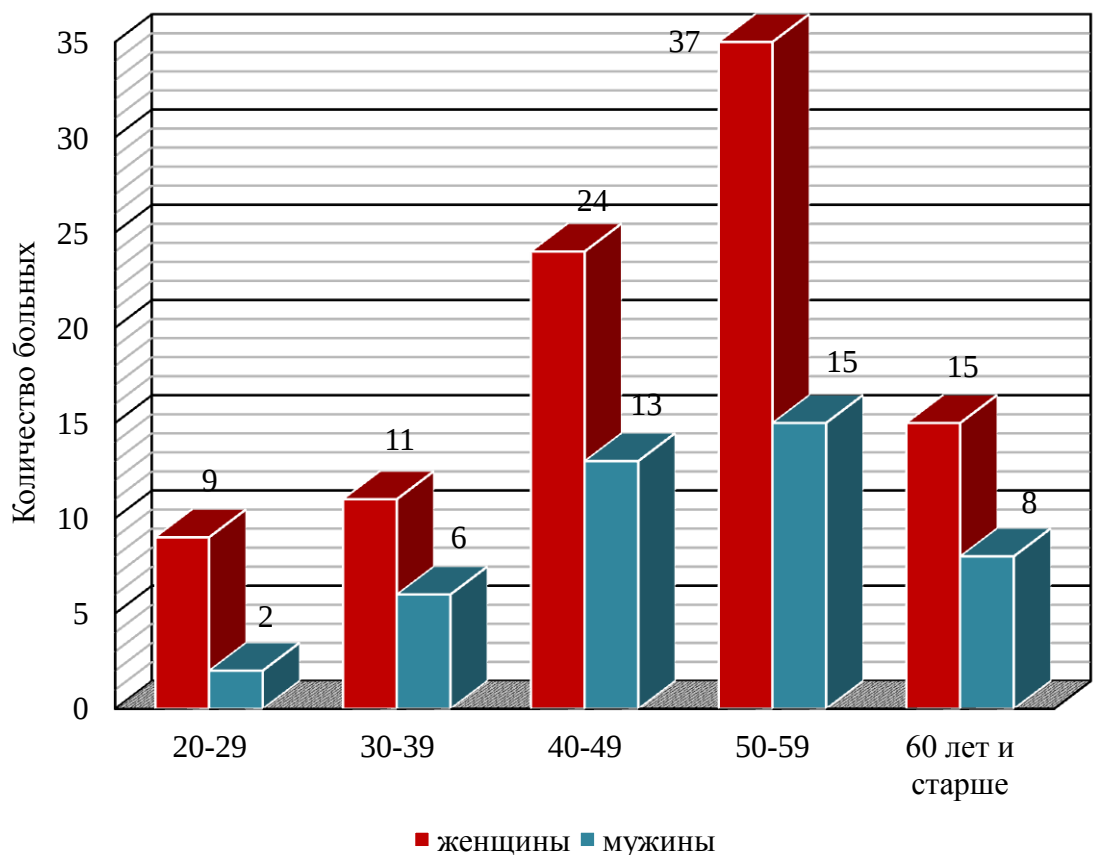


Рис.13.Распределение больных РА по возрасту и полу

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 (Рис. 14).

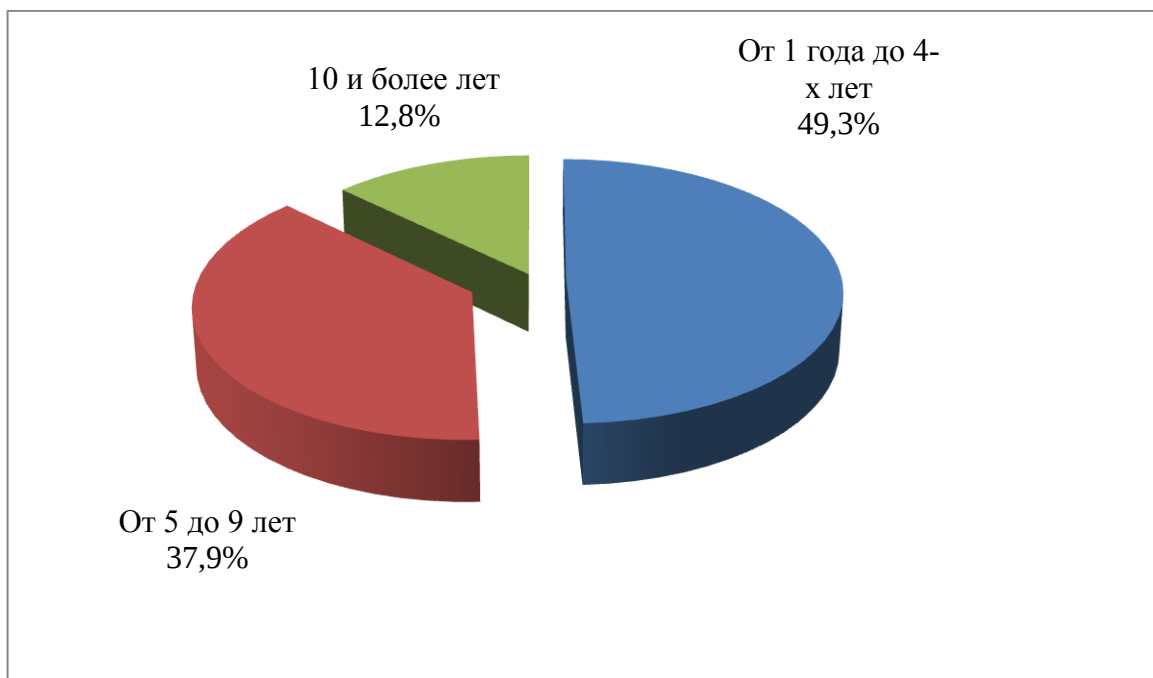


Рис.14. Распределение больных РА по длительности заболевания

Оценка активности патологического процесса проводилась с учетом клинических (выраженность артрита, число пораженных суставов, внесуставные проявления воспаления) и лабораторных показателей (степень увеличения СОЭ, СРБ) и по расчету индекса DAS28 [87] с использованием визуального он-лайн калькулятора.

По степени активности РА пациенты распределились следующим образом: с активностью 0 ($DAS28 < 2,6$) больных в нашем исследовании не было, с низкой степенью активности I ($2,6 < DAS28 < 3,2$) было 11 человек (7,86%), со средней степенью активности II ($DAS28 \geq 3,2 - 5,1$) - 42 человека (30%), с высокой степенью активности III ($DAS28 > 5,1$) было 87 пациентов (62,14%).

При определении стадии поражения суставов рентгенологически, с выделением стадий по О. Steinbrocker, у 14 больных выявлена I стадия заболевания (10%), у 61 - II (43,57%), у 58 - III (41,43%), у 7 - IV стадия РА (5%). По наличию эрозий больные распределялись следующим образом: неэрозивный артрит - у 14 человек (10%), эрозивный артрит - у 126 пациента (90%).

Нарушение функции суставов обнаружено у всех больных. По способности к профессиональной деятельности и самообслуживанию больные разделены на 4 функциональных класса. 21 из них соответствовали I ФК (15%), 74 - II ФК (52,9%), 38 - III ФК (27,1%), 7 – IV ФК (5%) - нуждались в посторонней помощи (Рис. 15).

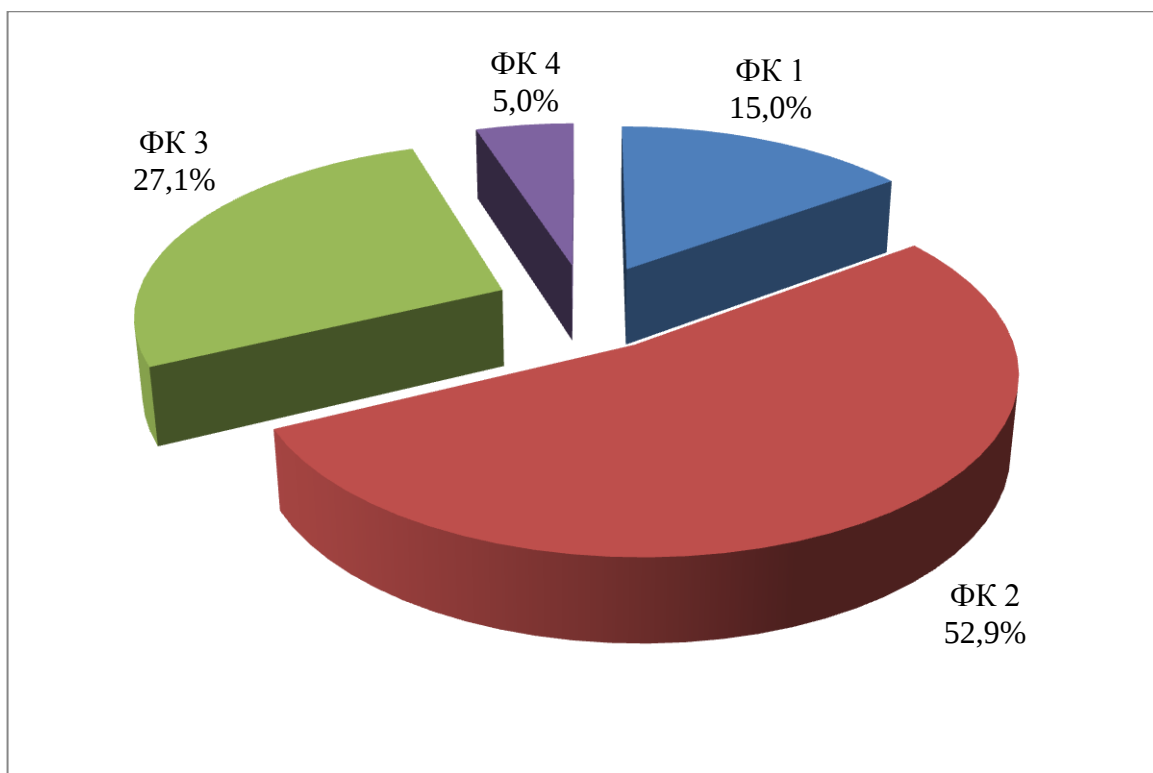


Рис.15. Распределение больных по степени функционального класса
РА

Клиническая стадия РА определялась по длительности болезни. С очень ранней стадией заболевания (длительность болезни менее 6 месяцев) и с ранней стадией болезни (длительность болезни 6 месяцев – 1 год) больных в нашем исследовании не было. С развернутой стадией заболевания (длительность болезни более года с наличием типичной симптоматики РА) – было 53 человека (37,9%). С поздней стадией РА (длительность болезни 2 года и более с выраженными деструкциями мелких (III – IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений) – 87 пациентов (62,1%).

При определении РФ в периферической крови с помощью реакции латекс-агглютинации серопозитивный РА выявлен у 83 больных (59,3%), серонегативный - у 57 пациентов (40,7%).

При определении антител к циклическому цитрулиновому пептиду в периферической крови с помощью иммуноферментного анализа было выявлено у 88 пациентов (62,9%) наличие высокого уровня АЦЦП (более 20 ед/мл) и нормальный уровень АЦЦП у 52 пациентов (37,1%) с РА.

В группе больных, находившихся под нашим наблюдением у 48 пациентов (34,3%) были выявлены внесуставные проявления заболевания. Из внесуставных проявлений РА у пациентов было диагностировано: 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 (62,1%) с РА были диагностированы следующие осложнения: вторичный артроз - у 59 человек, у 53 человек выявлен остеопороз или низкая костная масса, требующая лечения.

Возрастной состав и клиническая характеристика больных РА представлены в таблице 6.

Таблица 6.

**ВОЗРАСТНОЙ СОСТАВ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БОЛЬНЫХ РА.**

	20-29 лет (n=11)	30-39 лет (n=17)	40-49 лет (n=37)	50-59 лет (n=52)	60 и старше (n=23)	Досто- верность
Наличие РФ						
РФ (+)	8 (72,7%)	10 (58,8%)	23 (62,2%)	28 (53,9%)	14 (60,9%)	p=0,8064
РФ (-)	3 (27,3%)	7 (41,2%)	14 (37,8%)	24 (46,1%)	9 (39,1%)	
Наличие антител к цитруллинированому пептиду						
АЦЦП(+)	7 (63,6%)	11 (64,7%)	24 (4,9%)	31 (59,6%)	15 (65,2%)	p=0,9840
АЦЦП(-)	4 (36,7%)	6 (35,3%)	13 (35,1%)	21 (40,4%)	8 (34,8%)	
Активность по DAS28						
I	1 (9,09%)	2 (11,76%)	6 (16,2%)	1 (1,92%)	1 (4,35%)	p=0,0330
II	2 (18,19%)	2 (11,76%)	6 (16,2%)	22 (42,3%)	10 (43,5%)	
III	8 (72,73%)	13 (76,5%)	25 (67,6%)	29 (55,8%)	12 (52,2%)	
Рентгенологическая стадия по Штейнброкеру						
I	2 (18,19%)	3 (17,65%)	7 (18,9%)	1 (1,92%)	1 (4,4%)	p=0,0060
II	5 (45,46%)	9 (52,94%)	21 (56,8%)	22 (42,3%)	4 (17,4%)	
III	4 (36,36%)	4 (23,53%)	8 (21,6%)	27 (51,9%)	15 (65,2%)	
IV	0	1 (5,88%)	1 (2,7%)	2 (3,9%)	3 (13,0%)	
Функциональный класс						
I	1 (9,0%)	4 (23,5%)	8 (21,6%)	7 (13,46%)	1 (4,4%)	p=0,0288
II	9 (81,8%)	10 (58,8%)	14 (37,8%)	26 (50%)	15 (65,2%)	
III	1 (9,0%)	3 (17,7%)	14 (37,8%)	17 (32,7%)	3 (13,0%)	
IV	0	0	1 (2,7%)	2 (3,9%)	4 (17,4%)	

Все больные получали медикаментозную терапию по поводу ревматоидного артрита. 120 пациентов (85,71%) получали базисную терапию: 86 - метотрексат, 17 – лефлуномид, 9 – гидроксихлорохин, 8 – были на комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином (рис. 16). На момент исследования 11 человек из группы на метотрексате получали в анамнезе генноинженерные биологические препараты. 62 пациента (44,28%) получали глюкокортикоиды (из них 37 пациентов получали стероидные гормоны периодически периартикулярно и внутрисуставно, 25 человек принимали перорально), 58 (41,43%) – никогда не принимали ГКС. 25 больным проводился плазмаферез. Все 140 пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты, из них 34 больных получали ацеклофенак, 21 - препараты нимесулида, 24 - кетопрофен, 17 - эторикоксиб, 16 - препараты мелоксикама, 10 - напроксен + эзомепразол, 9 - целекоксиб, 5 - препараты диклофенака и 4 - препараты ибупрофена (Рис. 17).

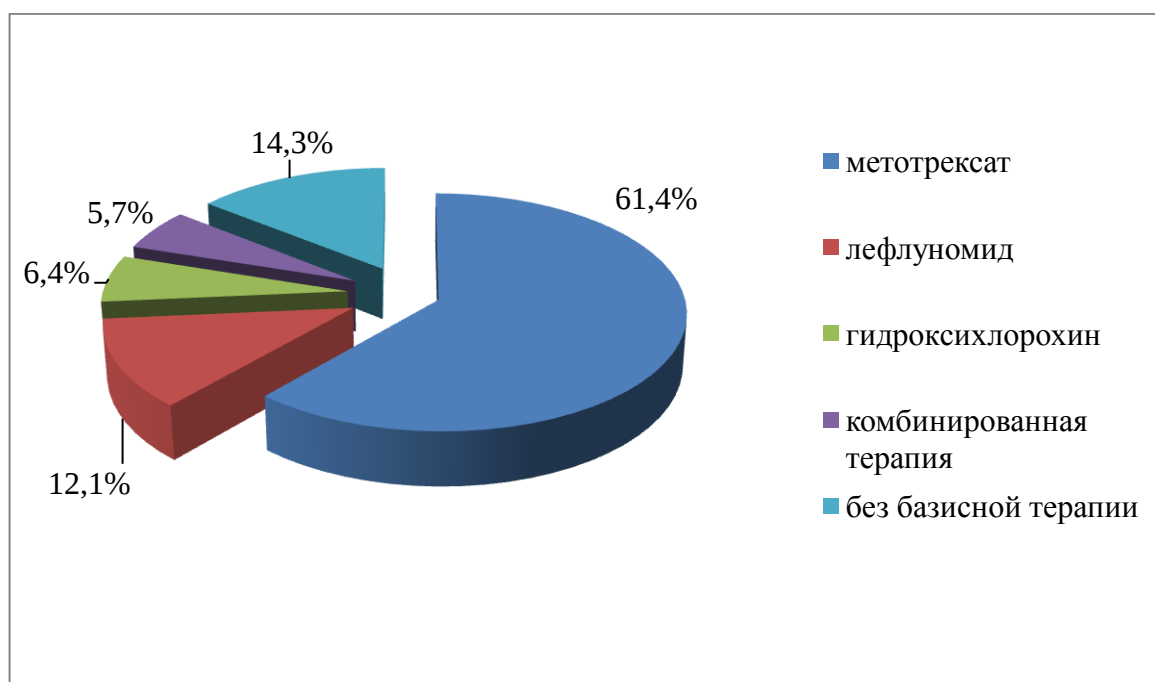


Рис.16. Частота назначения различных базисных препаратов в терапии РА.

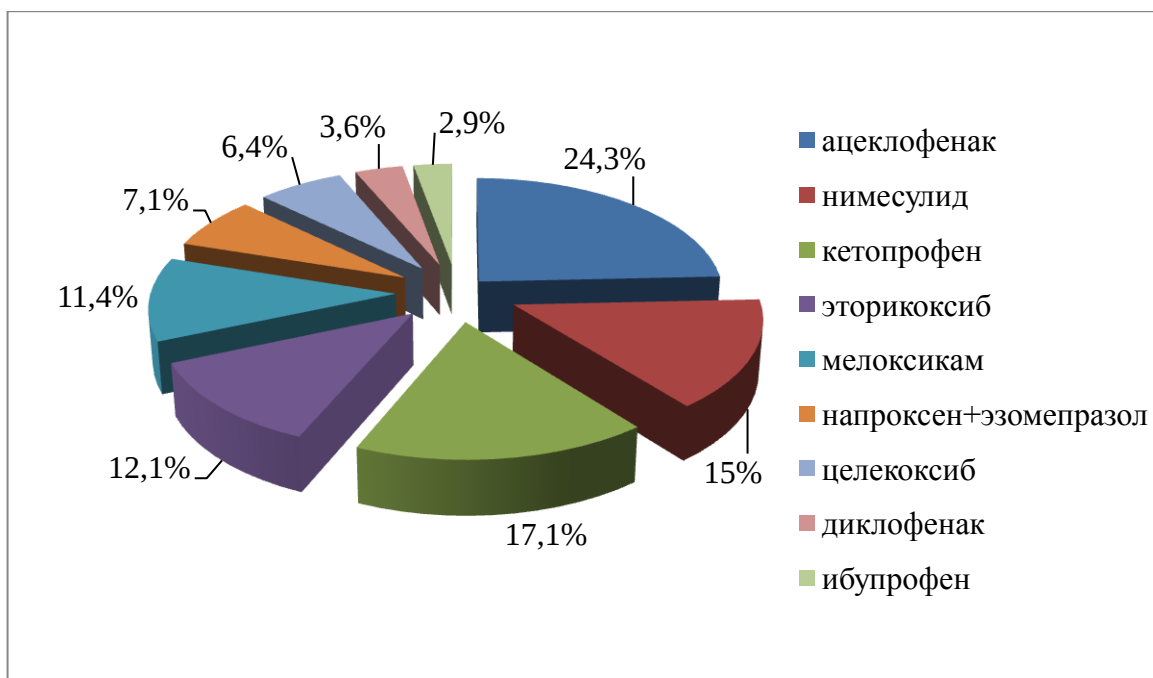


Рис. 17. Частота назначения НПВП при лечении пациентов с РА.

4.3 Здоровые лица

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 $48,8 \pm 2,3$ года, мужчин – $46,35 \pm 2,30$ лет. 30 человек было с ИМТ от 18,5-24,9 кг/м², 30 человек – от 25 до 29,9 кг/м². Обследованные соматически были практически здоровы, не имели заболеваний суставов и не предъявляли жалоб, указывающих на наличие заболеваний суставов. Не включались в исследование лица с заболеваниями почек и печени, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, алкоголизмом.

ГЛАВА 5. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Определение уровня висфатина в сыворотке крови методом ИФА.

Висфатин является гормоном белой жировой ткани. Уровень висфатина в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1). Набор предназначен для количественного определения висфатина в сыворотке (плазме) крови, набор рассчитан на 96 определений (12 стрипов по 8 лунок), покрытых моноклональными антителами кролика. Все образцы сыворотки и контроль наносятся парно.

В каждую лунку добавляли 100 мкл антител к висфатину и выдерживали в течение 1,5 часов при комнатной температуре (25°C) и легком встряхивании (1-2 цикла/сек). Далее лунки промывались отмывочным буфером 4-хкратно. В просушенные лунки вносилось 100 мкл сыворотки и стандартный раствор висфатина, меченный биотином. Лунки накрывались и инкубировались в течение 2,5 часов при комнатной температуре и легком встряхивании. Лунки промывались 4-хкратно и в каждую добавлялось по 100 мкл HRP-стрептавидина. Планшет инкубировался 45 минут при комнатной температуре. Лунки 4-хкратно промывались и добавлялся тетраметилбензидин (tetrametil-benzidin) - реагент. Через 30 минут для остановки ферментной реакции добавлялся стоп-раствор и измерялась оптическая плотность на фотометре MultiscanEX (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм.

По полученным результатам строилась калибровочная кривая, на которой откладывались по оси Y оптическая плотность, по оси X - концентрации висфатина в стандартных образцах.

5.2. Дополнительные иммунологические и общеклинические лабораторные методы исследования.

С диагностической целью, а также для оценки корреляции с изучаемыми показателями был проведен ряд иммунологических проб, позволяющих охарактеризовать иммунный статус больных РА. Определение уровня СРБ в сыворотке крови проводилось методом ИФА с помощью набора ООО «Хема-Медика» (Санкт-Петербург). РФ выявляли с помощью теста латекс агглютинации. ЦИК определяли методом преципитации с полиэтиленгликолем 6000 по Haskova в модификации Б. А. Лемперта.

Общеклинические лабораторные исследования выполнялись по общепринятым методикам. У больных проводился общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов (по показаниям – ретикулоцитов), общий анализ мочи с количественным определением протеинурии и микроскопическим исследованием. Биохимические анализы включали определение билирубина, аминотрансфераз (аланиновой и аспарагиновой), мочевины и креатинина сыворотки, общего белка крови, мочевой кислоты. По показаниям проводилось исследование коагулограммы.

Определение АЦЦП проводилось с помощью наборов ORGENTEC Diagnostika GmbH (ORG 601 Anti-CCP).

Набор предназначен для количественного определения АЦЦП в сыворотке или плазме крови, набор рассчитан на 96 определений и обеспечивает анализ 41 образца в дублях. В данной тест-системе используется принцип двухсайтового (сэндвич) иммуноферментного анализа. В лунки микропланшета, на поверхности которых адсорбирован рекомбинантный человеческий пептид вместе с моноклональными антителами к цитруллированному пептиду человека конъюгированного с пероксидазой хрена, вносились исследуемые образцы сыворотки крови

пациентов. Антиген из сыворотки крови связывается с антителами на поверхности лунки. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой. После отмывки активность фермента, связанного с поверхностью лунки микропланшета, проявляется и измеряется добавлением хромоген-субстратной смеси, стоп-раствора и фотометрией на приборе Multiscan EX (Labsystems, Финляндия) при длине волны 450 нм. За границы нормы были приняты значения, указанные фирмой производителем до 20 ед/мл.

5.3. Общеклинические методы исследования.

Эффективность лечения больных оценивалась с помощью клинικο-лабораторных и иммунобиохимических показателей, исследования которых проводились при поступлении больных в стационар до и после лечения.

Критерии активности заболевания при РА оценивались по расчету индекса DAS28 [87] с использованием визуально-аналогового калькулятора.

Индекс массы тела определялся как отношение веса к росту, выражался в $\text{кг}/\text{м}^2$.

5.4. Определение оценки боли и функции суставов при остеоартрозе.

Для оценки тазобедренных и коленных суставов при ОА использовались функциональные индексы WOMAC, Lequesne [87]. Индекс WOMAC оценивал интенсивность боли в покое и при нагрузке, длительность и выраженность скованности, функциональные способности больного. Данные параметры выражались в мм по ВАШ. Опросник для определения функционального индекса WOMAC состоял из 24 вопросов, на которые больной отвечал самостоятельно. Интенсивность боли, скованность и функциональное состояние суставов характеризовались суммой показателей в мм. Изменение этих параметров в динамике позволяло оценивать изменение состояния больного. Функциональные

индексы Лекена (Lequesne, 1997) для гонартроза и для коксартроза оценивались по опросникам с градацией ответов по балльной системе: 0 – легко, 1 – с усилием, 2 – невозможно. Тяжесть поражения сустава оценивалась следующим образом: 1-4 – слабовыраженная, 5-7 – средняя, 8-10 – выраженная, 11-12 – значительно выраженная, более 12 – резко выраженная.

5.5. Ультразвуковое исследование суставов

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование пораженных суставов. УЗИ суставов проводилось на аппарате Medison, модель ACCUVIX V10, аппарат оснащен энергетическим доплером. Эхография суставов проводилась с использованием линейного датчика в диапазоне частот 5-12 МГц с применением В-режима и энергетического доплерографического режима. Объектом исследования для коленного сустава являлась толщина синовиальной оболочки из переднего и боковых заворотов, характер синовиальной жидкости и ее количество в супрапателлярном завороте, толщина супрапателлярного заворота. В других суставах оценивалось количество и характер синовиальной жидкости. Так же оценивался сухожильно-связочный аппарат, васкуляризация периартрикулярных тканей, состояние гиалинового хряща и кортикального слоя кости.

5.6. Статистическая обработка полученных результатов.

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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 6. УРОВЕНЬ ВИСФАТИНА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ И У ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ.

1.1. Уровень висфатина у здоровых лиц.

Нами была произведена оценка уровня висфатина в сыворотке крови у здоровых лиц, что было необходимо для создания представления о нормальных величинах изученных параметров, характерных для здоровых людей.

Иммуноферментным методом исследовались сыворотки крови 60 практически здоровых людей - доноров отделения переливания крови ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни, и без клинических проявлений остеоартроза. Контрольная группа состояла из 40 женщин и 20 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет.

Средний уровень висфатина в сыворотке крови у здоровых лиц составил $2,43 \pm 0,17$ нг/мл ($M \pm m$). Уровень нормальных значений висфатина у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 0 до 5,07 нг/мл.

Достоверной разницы в уровне висфатина у здоровых мужчин и женщин выявлено не было ($p > 0,1$), что подтверждено и в других исследованиях [317]. Так же, учитывая данные литературы о наличии корреляции уровня висфатина с массой тела [420] была проанализирована зависимость уровня висфатина от ИМТ и возраста. Данные представлены в таблицах 7, 8. Подтверждена достоверная разница уровней циркулирующего висфатина в зависимости от ИМТ ($p = 0,017$). Имелась некоторая тенденция к увеличению уровня висфатина с возрастом, но она была не достоверной ($p > 0,05$).

Таблица 7.

**ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ВИСФАТИНА ОТ ИНДЕКСА МАССЫ
ТЕЛА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

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

Таблица 8 .

**ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ВИСФАТИНА ОТ ВОЗРАСТА У
МУЖЧИН И ЖЕНЩИН КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

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

Учитывая достоверную разницу уровня висфатина в зависимости от ИМТ мы рассчитали нормальные значения висфатина для групп с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² и от 25 до 29,9 кг/м². Уровень нормальных значений висфатина у здоровых лиц с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² составил 0,14 - 3,9 нг/мл, с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² - 0 - 5,9 нг/мл.

Лица с ИМТ более 29,9 кг/м² в исследование не набирались.

1.2. Уровень висфатина у больных с остеоартрозом.

В связи с зависимостью уровня висфатина от ИМТ в исследование были набраны только пациенты с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м². Средний уровень висфатина у больных с ОА составил 4,18±0,18 нг/мл, что выше показателей здоровых лиц ($p<0,001$). Достоверной разницы уровня висфатина с полом (женщины 4,26±0,22, мужчины - 4,05±0,33, $p>0,1$) и возрастом пациентов выявлено не было. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9.

ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ВИСФАТИНА ОТ ВОЗРАСТА У ПАЦИЕНТОВ С ОА

Показатель	Число больных с ОА n=80	Средний уровень висфатина в сыворотке крови, нг/мл (M±m)
31-40 лет	6 (7,5%)	3,52±0,52
41-50 лет	27 (33,75%)	4,37±0,26
51-60 лет	17 (21,25%)	3,61±0,39
61-70 лет	20 (25%)	4,42±0,41
71 год и старше	10 (12,5%)	4,56±0,70
Вся группа	80 (100%)	4,18±0,18

Зависимость уровня висфатина от клинических проявлений ОА представлена в таблице 10. Видно, что в группах больных ОА с моно- и олигоартрозом, при безузелковой форме ОА, без явлений синовита, с продолжительностью заболевания до 5 лет, рентгенологической стадией I и ФНС 1 уровень висфатина был несколько выше, чем у здоровых лиц, хотя различия были не достоверными.

Таблица 10.

**ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ВИСФАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОА**

Клинические проявления	Число больных	Уровень висфатина, нг/мл (M±m)	Достоверность различий с донорами	Достоверность различий между группами
Количество пораженных суставов:				
Моно- и олигоартроз	42	3,68±0,35	p=0,054	p=0,003
Полиостеоартроз	38	4,73±0,46	p<0,001	
Форма заболевания:				
Узелковая	43	5,25±0,62	p<0,001	p<0,001
Безузелковая	37	3,69±0,38	p=0,054	
Наличие синовита:				
С синовитом	37	5,23±0,56	p<0,001	p<0,001
Без синовита	43	3,80±0,48	p=0,056	
Продолжительность заболевания:				
До 5 лет	19	3,74±0,43	p=0,055	p=0,319
6 -10 лет	38	4,29±0,51	p=0,017	
11 -15 лет	16	4,30±0,45	p=0,009	
Свыше 15 лет	7	5,05±0,63	p=0,002	
Рентгенологическая стадия по Kellgren и Lawrence				
St I	16	3,8±0,49	p=0,056	p=0,001
St II	35	4,47±0,78	p=0,052	
St III	23	4,17±0,43	p=0,014	
St IV	6	5,69±0,51	p<0,001	
Функциональная недостаточность суставов				
I	26	3,63±0,31	p=0,052	p<0,001
II	27	4,17±0,53	p=0,022	
III	22	5,17±0,48	p<0,001	
IV	5	5,88±0,58	p<0,001	

Наиболее высокий уровень висфатина 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 висфатина происходит при выраженном местном воспалительном процессе в области сустава, при длительном течении артроза и значительном повреждении поверхности хряща. Это косвенно подтверждает данные о том, при повышении уровня висфатина ослабевают защитные свойства гиалинового хряща, угнетается метаболизм хондроцитов [183, 263].

Высокий уровень висфатина (выше 5,9 нг/мл) был обнаружен в сыворотке крови у 23 пациентов (29%) из 80 больных ОА. Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня висфатина у пациентов с ОА, мы разделили больных на две группы, в каждой из которых изучались клинические проявления ОА. Первая группа (n = 23) – пациенты с повышенным уровнем висфатина (более 5,9 нг/мл), вторая (n = 57) – с показателями соответствующими границе нормы (менее 5,9 нг/мл). Мы изучили уровень висфатина в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания. Данные представлены в таблице 11. Видно, что пациенты с высоким уровнем висфатина 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 висфатина у больных с остеоартрозом связано с прогрессированием заболевания.

Таблица 11.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
УРОВНЯ ВИСФАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ**

Клинические проявления	Кол-во больных, N=80	I группа (N=23) – с высоким уровнем висфатина	II группа (N=57) – с нормальным уровнем висфатина	Досто-верность (χ^2 , p)
Количество пораженных суставов				
Моно- и олигоартроз	42	6 (26,09%)	36 (63,16%)	$\chi^2=9,031$ p=0,0027
Полиостеоартроз	38	17 (73,91%)	21 (36,84%)	
Форма заболевания				
Узелковая	43	18 (78,26%)	25 (43,86%)	$\chi^2=7,801$ p=0,0052
Безузелковая	37	5 (21,74%)	32 (56,14%)	
Наличие синовита				
С синовитом	37	20 (86,96%)	17 (29,82%)	$\chi^2=21,52$ p<0,001
Без синовита	43	3 (13,04%)	40 (70,18%)	
Продолжительность заболевания				
До 5 лет	19	3 (13,04%)	16 (28,07%)	$\chi^2=12,199$ p=0,0067
6 – 10 лет	38	7 (30,43%)	31 (54,39%)	
11 -15 лет	16	9 (39,13%)	7 (12,28%)	
Свыше 15 лет	7	4 (17,39%)	3 (5,26%)	
Рентгенологическая стадия				
St I	16	1 (4,35%)	15 (26,32%)	$\chi^2=8,320$ p=0,0398
St II	35	11 (47,83%)	24 (42,11%)	
St III	23	7 (30,43%)	16 (28,07%)	
St IV	6	4 (17,39%)	2 (3,51%)	
Функциональная недостаточность суставной системы				
I	26	3 (13,04%)	23 (40,35%)	$\chi^2=11,864$ p=0,0079
II	27	7 (30,43%)	20 (35,09%)	
III	22	9 (39,13%)	13 (22,81%)	
IV	5	4 (17,39%)	1 (1,75%)	

Нами были изучены лабораторные показатели, отражающие тяжесть ОА. В таблице 12 представлены данные об уровне СРБ, СОЭ в группах с высоким и нормальным уровнем висфатина в сыворотке крови. Видно, что существует достоверная связь между уровнем висфатина в сыворотке крови и лабораторными показателями при ОА. У пациентов, имеющих высокий уровень висфатина, были выявлены более высокие концентрации С-реактивного белка и СОЭ, что косвенно подтверждает данные о наличии у висфатина провоспалительных свойств.

Таблица 12.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ОА В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ВИСФАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ**

Лабораторные показатели (M±m)	I группа (N=23) – с высоким уровнем висфатина	II группа (N=57) – с нормальным уровнем висфатина	Достоверность (t, p)
СОЭ	20,4±1,08	14,8±0,66	p<0,001
СРБ (норма – менее 5,0 мг/л)	12,43±1,3	6,2±0,62	p<0,001

Пациенты с повышенным уровнем висфатина чаще имели вторичный синовит. У этих же больных в сыворотке крови отмечались более высокие показатели СОЭ и СРБ (таблица 12). При изучении характера болевого синдрома пациенты с жалобами на постоянные боли достоверно чаще имели повышенный уровень висфатина в отличие от больных, испытывающих боли в суставах только при нагрузке (таблица 13).

Таблица 13.

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИНДЕКСЫ У БОЛЬНЫХ С ОА В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ВИСФАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ.**

Функциональный индекс	I группа (N=23) – с высоким уровнем висфатина	II группа (N=57) – с нормальным уровнем висфатина	Достоверность (t, p)
Выраженность боли по ВАШ покое (мм)	49,59±7,54	29,47±6,02	p=0,041
Выраженность боли по ВАШ при ходьбе (мм)	72,17±8,01	49,37±7,79	p=0,045
Функциональный индекс Лекена (баллы)	11,02±0,96	7,39±1,54	p=0,040
Шкала боли по индексу WOMAC (мм)	286,52±34,82	192,25±31,26	p=0,042
Шкала скованности по WOMAC (мм)	69,21±9,56	42,96±8,95	p=0,040
Шкала функционального индекса по WOMAC (мм)	864,21±111,21	549,11±107,27	p=0,046
Суммарный показатель по WOMAC	1219,94±153,34	784,32±141,37	p=0,041

Коэффициент корреляции функционального индекса Лекена с уровнем висфатина при ОА составил 0,4917 ($p=0,041$), коэффициент корреляции суммарного индекса WOMAC – 0,589 ($p=0,049$).

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. В последнее время в литературе появились сведения о том, что под воздействием висфатина повышается выработка IL-1 β , TNF- α , и особенно IL-6 в человеческой культуре хондроцитов [183]. Рекомбинантный висфатин увеличивает поверхностную экспрессию молекул CD54, CD40, CD80 висфатинстимулированных моноцитов, имеющих ведущее значение в иницировании или поддержании активности воспалительного процесса. В естественных условиях висфатин индуцирует выработку циркулирующего IL-6 у мышей [418]. В хондроцитах, обработанных висфатином, увеличивается содержание уровня MMP-3, MMP-13 и снижается количество агрекана (протеогликана) [183]. Данные исследования говорят о влиянии висфатина на выработку цитокинов, ответственных за поддержание воспалительного процесса в синовиальной оболочке и, как следствие, разрушение хрящевой ткани. При исследовании инфрапателлярной жировой ткани пациентов с ОА было обнаружено высокое содержание висфатина [384]. При лечении пациентов с избыточными жировыми отложениями в области коленных суставов врач часто сталкивается с определёнными трудностями долгосрочного купирования болевого синдрома при отсутствии явных признаков воспаления. Возможно, данный феномен связан не только с нарушениями микроциркуляции в периартикулярных тканях за счет локального лимфостаза, но и с выработкой большого количества цитокинов непосредственно в зоне сустава [322].

Изучение патогенетических механизмов ОА в последние годы мало повлияло на результаты лечения ОА. Дегенеративные заболевания суставов устойчиво сохраняют свои позиции среди причин временной и

стойкой потери трудоспособности в обществе [138]. Изучение иммунных механизмов прогрессирования ОА позволяет надеяться на выявление новых звеньев патогенеза и в перспективе способствовать разработке новых методов терапии. В последние годы все чаще ведется речь о таргетной терапии ОА, связанной с воздействием на ключевые молекулы, принимающие участие в патогенезе этого заболевания и, прежде всего, на конкретные ферменты и цитокины [8]. В эксперименте ингибирование висфатина эффективно снижает активность коллаген-индуцированного артрита у мышей [162], не приводя к каким-либо серьезным побочным эффектам со стороны органов и систем. Значительные успехи молекулярной биологии позволяют надеяться на разработку высокоэффективных препаратов, способных задержать прогрессирование остеоартроза и изменить его течение [8]. В настоящее время биологические препараты широко используются в терапии онкологических заболеваний, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона и ряда других. Проводимые исследования по изучению влияния висфатина на процессы разрушения хряща при ОА позволяют надеяться на открытие новых лекарственных средств, имеющих в качестве точки приложения адипокины, для эффективного лечения ОА.

Таким образом, в результате нашего исследования повышенный уровень висфатина был выявлен у 29% больных ОА. Его повышение ассоциируется с вторичным синовитом, повышенными показателями СОЭ, СРБ и большей выраженностью суставного синдрома. Полученные данные говорят о вероятной роли висфатина в патогенезе ОА. Изучение роли висфатина в патогенезе ОА может создать теоретические предпосылки создания новых эффективных препаратов для лечения ОА.

1.3. Уровень висфатина и клинические проявления заболевания на фоне снижения массы тела пациентов с остеоартрозом.

Избыточная масса тела является одним ведущих факторов риска развития ОА коленных суставов [154], тазобедренных суставов [284], а также доказанным фактором риска развития артроза суставов кистей [142]. Известно, что на частоту развития артроза влияют особенности питания [81, 209]. Одновременно, ожирение является одним из модифицируемых факторов риска [307, 346, 358]. Доказано, что избыточная масса тела ассоциируется с прогрессией ОА, с наличием артериальной гипертензии, дислипидемией, в меньшей степени с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе [89]. Вероятно, эти ассоциации связаны с общими патогенетическими механизмами данных состояний. Исходя из результатов предыдущих исследований, показавших, что снижение массы тела приводит не только к уменьшению выраженности клинических проявлений остеоартроза, но и к снижению уровней провоспалительных цитокинов (лептина, резистина, IL-6, растворимого рецептора ФНО- α и др.) [35, 82, 110], можно предположить, что снижение массы тела у пациентов с ОА приведет к уменьшению концентрации висфатина в сыворотке крови. В исследование были набраны пациенты с повышенной массой тела и всем была рекомендована гипокалорийная диета с пониженным содержанием животных жиров и лечебная физкультура в щадящем режиме без опоры на ноги. Положительной динамики по снижению массы тела на 5 кг и более за 3 месяца удалось достичь 18 пациентам (23%).

Для изучения влияния снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты, которым удалось снизить массу тела на 5 кг и более (18 чел.), вторую - пациенты, у которых снижение массы тела составило менее 5 кг и пациенты без снижения массы тела (62 чел.).

Была оценена динамика клинических проявлений ОА, потребность в НПВП, а так же динамика показателей АД, углеводного и липидного обмена и концентрации висфатина у данных групп больных, данные представлены в таблицах 14, 15.

Таблица 14.

**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОА НА ФОНЕ
СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА**

Показатель	1 группа со снижением массы тела более 5 кг (n=18, 23%)	2 группа со снижением массы тела менее 5 кг и без снижения массы тела (n=62, 77%)	Достоверность между группами
Выраженность боли по ВАШ в покое (мм)			
До лечения	38,62±3,98	39,93±4,09	p=0,022
После лечения	13,87±2,17	24,19±2,98	
Динамика	24,75±2,25*	15,74±3,51*	
Выраженность боли по ВАШ при ходьбе (мм)			
До лечения	59,81±4,34	61,28±3,91	p<0,001
После лечения	26,31±3,05	42,44±4,82	
Динамика	33,5±2,97*	18,84±2,88*	
Суммарный показатель по WOMAC (мм)			
До лечения	989,13±70,5	1001,55±36,7	p<0,001
После лечения	402,78±23,5	648,55±21,90	
Динамика	580,35±58,30*	353±11,8*	

* достоверная динамика на фоне лечения

Таблица 15.

**ДИНАМИКА УРОВНЯ ВИСФАТИНА, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И
ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОА НА ФОНЕ
СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА**

Показатель	1 группа, n=18 (23%)	2 группа, n=62 (77%)	Достоверность различий между группами
Уровень висфатина			
До лечения	4,33±0,39	3,84±0,24	p<0,001
После лечения	2,40±0,23	3,39±0,20	
Динамика	1,93±0,24*	0,45±0,08	
Уровень СРБ			
До лечения	9,23±1,36	9,38±0,76	p<0,001
После лечения	3,22±0,72	6,98±0,61	
Динамика	6,01±0,74*	2,4±0,52*	
Уровень гликемии натощак			
До лечения	4,84±0,26	4,94±0,12	p=0,009
После лечения	4,17±0,15	4,8±0,18	
Динамика	0,67±0,16*	0,14±0,11	
Постприандиальная гликемия			
До лечения	6,82±0,31	6,93±0,35	p=0,017
После лечения	5,11±0,26	6,34±0,31	
Динамика	1,71±0,29*	0,59±0,33	
Уровень триглицеридов			
До лечения	1,66±0,11	1,69±0,12	p=0,029
После лечения	1,28±0,06	1,58±0,09	
Динамика	0,38±0,08*	0,11±0,10	
Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности			
До лечения	1,06±0,02	1,1±0,03	p<0,001
После лечения	1,27±0,04	1,15±0,03	
Динамика	0,21±0,03*	0,05±0,03	
Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности			
До лечения	2,77±0,06	2,81±0,08	

После лечения	2,45±0,05	2,74±0,06	p=0,029
Динамика	0,32±0,05*	0,13±0,07	
Уровень САД			
До лечения	135,00±3,98	141,45±2,94	p<0,001
После лечения	122,78±2,40	137,42±2,26	
Динамика	12,22±3,17*	4,0±2,34*	
Уровень ДАД			
До лечения	77,22±2,40	81,06±1,59	p=0,20
После лечения	75,89±1,43	79,97±1,37	
Динамика	1,33±1,94	1,09±1,46	

* достоверная динамика на фоне лечения

При анализе показателей до и после лечения необходимо отметить достоверное снижение выраженности клинических проявлений ОА (уменьшение уровня болевого синдрома по шкале ВАШ в покое и при ходьбе, суммарного показателя по WOMAC), уровня висфатина, СРБ, гликемии и показателей липидного профиля в 1-й группе пациентов. Эти данные косвенно говорят, что ожирение может быть важным фактором прогрессирования ОА. В результате снижения массы тела отмечается так же и уменьшение метаболических нарушений.

Во второй группе пациентов отмечено некоторое снижение всех показателей, но достоверная разница имеется только по уровню СРБ, уровня болевого синдрома по шкале ВАШ в покое и при ходьбе и суммарного показателя по WOMAC. Однако у больных со снижением массы тела более 5 кг наблюдались достоверно большая динамика клинических показателей, чем во второй группе пациентов без снижения массы тела. Данный факт, вероятно, объясняется уменьшением воспалительного процесса на фоне терапии ОА и некоторого снижения веса. Отсутствие достоверной динамики по остальным показателям, возможно, обусловлено только частичным соблюдением рекомендаций по снижению веса и лечебной гимнастике во второй группе больных.

ГЛАВА 7. УРОВЕНЬ ВИСФАТИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.

В связи с зависимостью уровня висфатина от ИМТ в исследование были набраны только пациенты с ИМТ от 18,5-24,9 кг/м². Средний уровень висфатина у больных с РА составил $6,27 \pm 0,18$ нг/мл, что достоверно ниже показателей здоровых лиц ($p < 0,001$). Повышенный уровень висфатина в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов из 140, что составило 84,29% случаев. Средний уровень висфатина у женщин с РА составил $6,45 \pm 0,22$ нг/мл, что достоверно выше показателей здоровых лиц женского пола. Повышенный уровень висфатина в сыворотке крови был обнаружен у 82 женщин с РА из 96, что составило 85,42% случаев. Средний уровень висфатина у мужчин с РА составил $5,82 \pm 0,29$ нг/мл, что достоверно выше показателей здоровых лиц мужского пола. Повышенный уровень висфатина в сыворотке крови был обнаружен у 36 мужчин с РА из 44, что составило 81,19% случаев. Достоверных различий по уровню висфатина в зависимости от пола у больных с РА мы не получили ($p = 0,056$).

Был изучен исходный уровень висфатина в сыворотке крови у больных РА в зависимости от возраста. Достоверных различий выявлено не было. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16.

**ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ВИСФАТИНА ОТ ВОЗРАСТА У
ПАЦИЕНТОВ С РА**

Показатель	Число больных РА n=140	Средний уровень висфатина в сыворотке крови, нг/мл ($M \pm m$)
20-29 лет	9 (6,43%)	7,53±1,46
30-39 лет	18 (12,86%)	6,3±0,51
40-49 лет	39 (27,86%)	6,5±0,35
50-59 лет	53 (37,86%)	5,92±0,23
60 лет и старше	21 (15%)	6,50±0,54
Вся группа	140 (100%)	6,27±0,18

Был изучен исходный уровень висфатина в сыворотке крови у больных РА в зависимости от возраста. Достоверных различий выявлено не было. Данные представлены в таблице 16.

Мы изучили уровень висфатина в сыворотке крови больных РА в зависимости от клинической картины заболевания. Данные представлены в таблице 17. Видно, что высокий уровень висфатина у больных с РА был характерен для пациентов с более высокой степенью активности, АЦЦП-позитивных, с наличием внесуставных проявлений.

Таблица 17.

**ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ВИСФАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Клинические проявления РА	Число больных n=140	Уровень висфатина, нг/мл (M±m)	Достоверность различий с донорами	Достоверность различий между группами
По наличию РФ:				
РФ(+)	83 (59,29%)	6,77±0,26	p<0,001	p<0,001
РФ(-)	57 (40,71%)	5,48±0,16	p<0,001	
Клиническая стадия:				
Развернутая стадия	53 (37,86%)	6,50±0,27	p<0,001	p=0,1948
Поздняя стадия	87 (62,14%)	6,03±0,23	p<0,001	
Активность заболевания по DAS28*				
I	11 (7,86%)	4,94±0,02	p<0,001	p<0,001
II	42 (30,0%)	5,08±0,02	p<0,001	
III	87 (62,1%)	6,82±0,23	p<0,001	
Наличие эрозий				
Эрозивный	126 (90%)	6,41±0,19	p<0,001	p<0,021
Неэрозивный	14 (10%)	4,97±0,24	p<0,001	
Наличие антител к цитруллинированому пептиду				
АЦЦП (+)	88 (62,9%)	6,74±0,25	p<0,001	p<0,001
АЦЦП (-)	52 (37,1%)	5,40±0,13	p<0,001	
Суставная форма	92 (65,7%)	5,19±0,14	p<0,001	p<0,001
С внесуставными проявлениями	48 (34,3%)	8,7±0,31	p<0,001	
Продолжительность болезни				
От 1 г. до 4 лет	69 (49,3%)	5,74±0,19	p<0,001	p=0,005
От 5 лет до 9 лет	53 (37,9%)	6,41±0,27	p<0,001	

Более 10 лет	18 (12,9%)	7,48±0,70	p<0,001	
Рентгенологическая стадия по Steinbrocker				
St I	14 (10%)	4,97±0,024	p<0,001	p<0,001
St II	61 (43,57%)	5,84±0,21	p<0,001	
St III	58 (41,43%)	6,82±0,31	p<0,001	
St IV	7(5%)	7,66±1,08	p<0,001	
Функциональный класс				
I	21(15%)	5,03±0,03	p<0,001	p<0,001
II	74 (52,9%)	5,82±0,20	p<0,001	
III	38 (27,1%)	7,68±0,40	p<0,001	
IV	7 (5%)	7,67±1,08	p<0,001	
Осложнения				
Без осложнений	46 (32,86%)	5,29±0,13	p<0,001	p<0,001
С осложнениями	94 (67,14%)	6,05±0,14	p<0,001	
Вторичный артроз	59 (42,14%)	6,84±0,29	p<0,001	p<0,001
Остеопороз	53 (37,86%)	7,51±0,31	p<0,001	

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня висфатина все пациенты с РА были разделены нами на 2 группы – 1 группа (118 пациентов) с повышенным уровнем висфатина в сыворотке крови (более 3,9 нг/мл), и 2 группа (22 пациента) – с нормальными показателями. В обеих группах нами были изучены клинические проявления ревматоидного артрита. Результаты представлены в таблицах 18, 19.

Таблица 18.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
УРОВНЯ ВИСФАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ.**

Клинические проявления	С повышенным уровнем висфатина N(118) 1 группа	С нормальным уровнем висфатина N(22) 2 группа	Досто- верность (χ^2 , p)
Серопозитивный по РФ	76 (64,41%)	7 (31,82%)	$\chi^2=8,159$ p=0,0043
Серонегативный по РФ	42 (35,59%)	15 (68,18%)	
АЦЦП позитивный	79 (66,95%)	9 (40,91%)	$\chi^2=5,386$ p=0,0203
АЦЦП негативный	39 (33,05%)	13 (59,09%)	
Активность I	3 (2,54%)	8(36,36%)	$\chi^2=48,293$ p<0,001
Активность II	29(24,58%)	13(59,09%)	
Активность III	86 (72,88%)	1(4,55%)	
Ренген. ст. I	8 (6,78%)	6 (27,27%)	$\chi^2=20,043$ p<0,001
Ренген. ст. II	56 (47,46%)	5 (22,73%)	
Ренген. ст. III	51 (43,22%)	7 (31,82%)	
Ренген. ст. IV	3 (2,54%)	4 (18,18%)	
ФК I	13(11,02%)	8 (36,36%)	$\chi^2=16,319$ p=0,001
ФК II	69 (58,47%)	5 (22,73%)	
ФК III	32 (27,12%)	6 (27,27%)	
ФК IV	4 (3,39%)	3 (13,64%)	
Неэрозивный артрит	1 (0,85%)	13 (59,09%)	$\chi^2=69,892$ p<0,001
Эрозивный артрит	117 (99,15%)	9 (40,91%)	
Суставная форма	72 (61,02%)	20 (90,91%)	$\chi^2=7,354$ p=0,0067
С внесуставными проявлениями	46 (38,98%)	2 (9,09%)	

Таблица 19.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ,
ОТРАЖАЮЩИМИ АКТИВНОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, И
УРОВНЕМ ВИСФАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ**

Лабораторные показатели, (M±m)	I группа с повышенным уровнем висфатина (N=118)	II группа с нормальным уровнем висфатина (N=22)	Досто- верность (t, p)
СОЭ, мм час	37,83±1,57	22,46±0,56	p<0,001
СРБ (норма – менее 5,0 мг/л)	56,09±3,73	21,65±1,38	p<0,001

Вероятнее всего, повышение уровня висфатина у больных РА связано с активностью заболевания. Ранее экспериментально было установлено, что ингибирование висфатина эффективно снижает активность коллаген-индуцированного артрита у мышей и сопоставимо с эффектом этанерсепта [315]. В эксперименте висфатин проявляет провоспалительные и иммуномодулирующие свойства [322], стимулирует процесс ангиогенеза при гипоксических состояниях в синовии [191].

Таким образом, повышенный уровень висфатина в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов с РА (84,29%) из 140. Для пациентов с повышенным уровнем висфатина 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.

Предполагается, что ингибирование ферментативной активности висфатина может использоваться при разработке препаратов для лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний. Это представляется особенно

важным, так как наиболее эффективные в лечении РА препараты, блокирующие цитокины (этанерцепт, инфликсимаб, At к TNF- α , анакинра (антагонист-IL-1R) и др.), не всегда дают выраженный и продолжительный эффект, соответствующий ожиданиям врача и пациента. В связи с этим необходимо создание новых эффективных и безопасных лекарственных средств, влияющих на ранее мало изученные звенья патогенеза иммунновоспалительных заболеваний, например на обмен висфатина.

Указанные закономерности иллюстрируются выписками из историй болезни.

Выписки из историй болезни

I. Пациентка Г., 53 года, находилась на лечении в стационаре ГУЗ «ГКБСМП № 25» (история болезни № 1820) с 24.01.12 года по 13.02.2013 года с клиническим диагнозом: Полиостеоартроз с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (артроз коленных суставов, рентгенологическая стадия III, ФНС II, артроз голеностопных суставов, рентгенологическая стадия II, ФНС I), рецидивирующий синовит правого коленного сустава, киста Бейкера правого коленного сустава, хронический болевой синдром, нарушение функции ходьбы и опоры.

При поступлении больная предъявляла жалобы на боли в коленных, голеностопных суставах, периодически боли в бедрах, преимущественно в ночные часы.

Впервые заболела около 8 лет назад, когда появились боли в коленных суставах после физической нагрузки или после длительной ходьбы. Постепенно боли в суставах стали беспокоить чаще, периодически возникали боли в голеностопных суставах, в бедрах. Около 2 лет назад отметила появление чувство дискомфорта в подколенной области справа,

усиливающееся при сгибании ноги в коленном суставе, приседании. Периодически лечилась НПВП (аэртал в таблетках), использовала эмульгель вольтарен с положительным эффектом, но после физической нагрузки появлялись прежние болевые ощущения и чувство дискомфорта при сгибании правой ноги.

Последнее обострение началось в ноябре 2012 года, когда после физической нагрузки (шла по неровной дороге во время гололеда) появились боли в коленных суставах, больше в правом, тянущая боль в правой подколенной области. На фоне приема ацеклофенака, лечения у физиотерапевта, местного использования геля диклофенака состояние улучшилось, но при отмене ацеклофенака боли усилились.

Аллергических реакций – не отмечает. Травм и операций не было. Менопауза с 47 лет. Беременность – 2, роды - 1, в срок, без осложнений.

Со стороны органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочеполовой системы патологии не выявлено. Электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки - в пределах нормы.

При объективном обследовании: общее состояние больной удовлетворительное, кожные покровы чистые, обычной окраски, температура 36,6°C. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, ЧСС – 66 уд/мин, АД – 130/70 мм рт ст. Лимфатические узлы не увеличены. Живот мягкий, безболезненный, несколько увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя, печень по Курлову 10-8-7 см. Рост 168 см, вес 83 кг, индекс массы тела – 29 кг/см². Периферических отеков нет. Стул нормальный со склонностью к запорам.

Отмечается умеренно болезненная пальпация коленных суставов, незначительное увеличение правого коленного сустава в объеме. Ограничение объема пассивных движений в правом коленном суставе –

сгибание до 90°, разгибание - 175°, активно – разгибание до 180°, болезненно. В подколенной области справа пальпаторно выявляется плотноэластичное образование.

Рентгенография левого коленного сустава от 26.01.2012 г.: Определяется неравномерное сужение суставной щели левого коленного сустава, остеосклероз его суставных поверхностей, костные разрастания мыщелков большеберцовой кости, внутренних углов надколенника. Заключение: рентгенологическая картина артроза левого коленного сустава II ст.

Рентгенография правого коленного сустава от 26.01.2012 г.: Определяется выраженное неравномерное сужение суставной щели правого коленного сустава, субхондральный остеосклероз суставных поверхностей, значительные костные разрастания межмыщелкового возвышения, латерального надмыщелка и мыщелков бедренной кости, латеральных и медиальных мыщелков большеберцовой кости, ретропателлярно. Заключение: рентгенологическая картина артроза правого коленного сустава III ст.

Ультразвуковое исследование коленных суставов от 30.01.2012 г. – в обоих коленных суставах физиологическое количество синовиальной жидкости. В супрапателлярной сумке правого коленного сустава незначительное количество избыточной синовиальной жидкости. В супрапателлярной сумке левого коленного сустава избыточной жидкости нет. Признаки пателлофemorального артроза в обоих коленных суставах. Гиалиновый хрящ в обоих коленных суставах по структуре не изменен, по толщине неравномерно истончен в медиальных зонах, справа до толщины 1,2 мм, слева до толщины 1,5 мм (норма более 2,0 мм). Синовиальная оболочка правого коленного сустава неравномерно утолщена в виде выростов толщиной из переднего доступа до 6 мм (норма до 3,0 мм), в

левом коленном суставе – не изменена. Мениски левого коленного сустава по целостности и структуре не изменены. Мениски правого коленного сустава по целостности не изменены, по структуре неоднородны в проекции медиального мениска, медиальный мениск частично пролабирует из полости сустава. На мышелках бедренной и большеберцовой костей краевые остеофиты. Связки и сухожилия в обоих коленных суставах без изменений. Подколенная область слева – без особенностей. Подколенная область справа – визуализируется подколенная киста, сообщающаяся с полостью сустава, с неоднородным содержимым за счет гиперэхогенных включений внутри, с четкими и ровными контурами, размерами 52 мм на 17 мм на 38 мм, с жидкостным объемом около 16,8 мл жидкости. Заключение – остеоартроз коленных суставов, остеофитоз, пателлофemorальный артроз в обоих коленных суставах, супрапателлярный бурсит правого коленного сустава незначительно выраженный, изменение эхоструктуры синовиальной оболочки правого коленного сустава по типу пролиферативного синовита, хроническая киста Бейкера в правом коленном суставе больших размеров.

Оценка клинических признаков поражения до лечения:

Индекс Лекена 14 баллов

Индекс WOMAC 1009мм

Общепринятые лабораторные и иммунологические пробы:

Общий анализ крови от 25.01.12 – эритроциты - $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин - 122 г/л, лейкоциты $-5,8 \cdot 10^9$ /л, э - 2, п - 4, с - 49, лф - 41, м - 4, тромбоциты - $250 \cdot 10^9$ /л, СОЭ по Панченкову - 23 мм/ч.

Общий белок - 66,4 г/л, общий билирубин - 17 мкмоль/л, АлТ-19 Е/л, АсТ - 18 Е/л, глюкоза крови - 4,2 ммоль/л, фибриноген - 3,5 г/л. Тромботест - 5 баллов, С-реактивный белок - 8,37 мг/л.

ЛПВП – 1,5 ммоль/л, Триглицериды – 2,3 ммоль/л.

Уровень висфатина – 4,29 нг/мл

Пациентка получала следующую терапию:

внутрисуставно суспензия Дипроспана 1,0 однократно (эвакуация синовиальной жидкости не выполнена из-за ее высокой вязкости), артрозилен 2,0 внутривенно капельно №5, затем в капсулах по 320 мг- 1 раз в день; трентал 5,0 внутривенно капельно №5, мидокалм 1,0 внутримышечно №10, физиотерапевтические процедуры, ЛФК.

После проведения курса лечения в течение 8 дней у больной отмечалось улучшение состояния, уменьшились боли в коленных, голеностопных суставах.

Оценка клинических признаков поражения после лечения:

Индекс Лекена	8,0 баллов
---------------	------------

Индекс WOMAC	628 мм
--------------	--------

УЗИ коленных суставов от 10.02.2012 г. в динамике – в обоих коленных суставах физиологическое количество синовиальной жидкости. В супрапателлярной сумке обоих коленных суставов избыточной жидкости нет. Признаки пателлофemorального артроза в обоих коленных суставах. Гиалиновый хрящ в обоих коленных суставах по структуре не изменен, по толщине неравномерно истончен в медиальных зонах, справа до толщины 1,2 мм, слева до толщины 1,5 мм (норма более 2,0 мм). Синовиальная оболочка правого коленного сустава неравномерно утолщена в виде выростов толщиной из переднего доступа до 6 мм (норма до 3,0 мм), в левом коленном суставе – не изменена. Мениски левого коленного сустава по целостности и структуре не изменены. Мениски правого коленного сустава по целостности не изменены, по структуре

неоднородны в проекции медиального мениска, медиальный мениск частично пролабирует из полости сустава. На мыщелках бедренной и большеберцовой костей краевые остеофиты. Связки и сухожилия в обоих коленных суставах без изменений. Подколенная область слева – без особенностей. Подколенная область справа – визуализируется подколенная киста, сообщающаяся с полостью сустава, с неоднородным содержимым за счет гиперэхогенных включений внутри, с четкими и ровными контурами, размерами 32 мм - 9 мм - 24 мм, с жидкостным объемом около 3,5 мл. Заключение – остеоартроз коленных суставов, остеофитоз, пателлофemorальный артроз в обоих коленных суставах, изменение эхоструктуры синовиальной оболочки правого коленного сустава по типу пролиферативного синовита, хроническая киста Бейкера в правом коленном суставе небольших размеров, динамика положительная – нет воспаления супрапателлярной сумки правого коленного сустава, киста Бейкера значительно уменьшилась в размерах.

Общепринятые лабораторные и иммунологические пробы:

Общий анализ крови от 10.02.2012 г. – эритроциты - $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин - 120 г/л, лейкоциты $6,2 \cdot 10^9$ /л, э - 3, п - 4, с - 52, лф - 36, м - 5, тромбоциты $260 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 17 мм/ч.

Печеночные пробы, электролиты, креатинин, мочевины в норме.

С-реактивный белок 4,8 мг/л.

ЛПВП – 1,5 ммоль/л, Триглицериды – 2,3 ммоль/л.

Уровень висфатина – 3,81 нг/мл

При выписке больной рекомендовано было явиться на контроль через 3 месяца. Пациентке рекомендована лечебная физкультура без опоры на ноги не менее 30 мин в день, по возможности занятия в бассейне,

гипокалорийная диета, при обострении болей в суставах - местно эмульгель диклофенака - 3-4 раза в день, при недостаточном эффекте - таб. Ацеклофенак по 100 мг - 2 раза в день короткими курсами (до 5-7 дней).

После проведения курса лечения в течение 3 месяцев у больной появилось улучшение состояния, уменьшились боли в коленных, голеностопных суставах, улучшилась переносимость физической нагрузки, снизилась масса тела на 6 кг (рост 168 см, вес 77 кг, ИМТ 27,28 кг/см²).

Оценка клинических признаков поражения:

Индекс Лекена	6 баллов
---------------	----------

Индекс WOMAC	305 мм
--------------	--------

Ультразвуковое исследование коленных суставов от 15.05.2012 в динамике – в обоих коленных суставах физиологическое количество синовиальной жидкости. В супрапателлярной сумке обоих коленных суставов избыточной жидкости нет. Признаки пателлофemorального артроза в обоих коленных суставах. Гиалиновый хрящ в обоих коленных суставах по структуре не изменен, по толщине неравномерно истончен в медиальных зонах, справа до толщины 1,3 мм, слева до толщины 1,4 мм (норма более 1,3 мм). Синовиальная оболочка правого коленного сустава неравномерно утолщена в виде выростов толщиной из переднего доступа до 4 мм, в левом коленном суставе – не изменена. Мениски левого коленного сустава по целостности и структуре не изменены. Мениски правого коленного сустава по целостности не изменены, по структуре неоднородны в проекции медиального мениска, медиальный мениск частично пролабирует из полости сустава. На мыщелках бедренной и большеберцовой костей краевые остеофиты. Связки и сухожилия в обоих коленных суставах без изменений. Подколенная область слева – без особенностей. Подколенная область справа – визуализируется подколенная

киста, сообщающаяся с полостью сустава, с неоднородным содержимым за счет гиперэхогенных включений внутри, с четкими и ровными контурами, размерами 18 мм - 8 мм - 12 мм, с жидкостным объемом менее 1,0 мл жидкости. Заключение – остеоартроз коленных суставов, остеофитоз, пателлофemorальный артроз в обоих коленных суставах, изменение эхоструктуры синовиальной оболочки правого коленного сустава по типу хронического синовита, хроническая киста Бейкера в правом коленном суставе маленьких размеров, динамика положительная – нет воспаления супрапателлярной сумки правого коленного сустава, киста Бейкера значительно уменьшилась в размерах, уменьшилась толщина синовиальной оболочки.

Общепринятые лабораторные и иммунологические пробы:

ОАК от 14.05.2012 г.: эритроциты - $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин - 128 г/л, лейкоциты $5,4 \cdot 10^9$ /л, э - 1, п - 4, с - 60, лф - 31, м - 4, тромбоциты $248 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 15 мм/ч.

Печеночные пробы, электролиты, креатинин, мочевина в норме.

С-реактивный белок 4 мг/л.

ЛПВП – 1,6 ммоль/л, Триглицериды – 2,2 ммоль/л.

Уровень висфатина – 2,71 нг/мл

Как видно из приведенного примера, у пациентки на фоне терапии в стационаре, проводимых мероприятий по снижению массы тела с приемом НПВП по необходимости, был получен положительный эффект – уменьшились боли в суставах, уменьшились показатели СОЭ, СРБ, снизился уровень висфатина, по данным УЗИ исследования коленных суставов значительно уменьшился жидкостной объем кисты Бейкера и

толщина синовиальной оболочки правого коленного сустава, значительно уменьшились суставные индексы Лекена и WOMAC.

Данный клинический пример, демонстрирует наличие повышенного уровня висфатина в сыворотке крови у пациентки с полиостеоартрозом, с преимущественным поражением коленных суставов в период обострения, с длительностью заболевания около 8 лет, с рентгенологической стадией III и избыточной массой тела. Этот пример отражает значимость этого маркера в патогенезе ОА и показывает нормализацию уровня висфатина при купировании боли, признаков воспаления при ОА и уменьшении массы тела.

II. Пациентка Ш., 54 года, наблюдается в ГАУЗ "КП №3" в течение 20 лет (амбулаторная карта пациента №2/247). В настоящее время наблюдается с клиническим диагнозом:

Ревматоидный артрит, эрозивный, серопозитивный (РФ 64), АЦЦП позитивный (1128), развернутая стадия, акт. II, Rø-St II, ФК II, гормонозависимый.

Остеоартроз коленных суставов, St II, ФНС II.

Распространённый остеохондроз позвоночника.

В течение последних 3-х лет неоднократно обращалась к хирургу с жалобами на боли в левом коленном суставе, на фоне лечения НПВП, физиотерапевтического лечения купировались признаки синовита, значительно уменьшался болевой синдром, через 3-4 месяца пациентка обращалась с новым обострением.

В декабре 2010 года при резком торможении троллейбуса получила травму правой руки, лечилась у травматолога с диагнозом - тракционная травма лучевого разгибателя запястья, на фоне лечения НПВП состояние

без положительной динамики, сохранялись боли в правом лучезапястном суставе с иррадиацией по предплечью, онемение I-III пальцев. В январе появились боли в левом голеностопном суставе, обострились боли в левом коленном суставе. Учитывая повышение СОЭ, была направлена на консультацию к ревматологу, осмотрена доцентом кафедры госпитальной терапии, главным ревматологом Волгоградской области, выставлен диагноз ревматоидного артрита, госпитализирована в ревматологическое отделение ГУЗ "ГКБСМП №25".

Последнее обострение в феврале 2012 года, обратилась к ревматологу ГАУЗ "КП №3" 10.02.2013 г. с жалобами на усиление болей в левом голеностопном суставе, левом коленном, в лучезапястных, умеренные боли во II-IV пястно-фаланговых суставах обеих кистей, обострение связывает с нагрузкой и переохлаждением. Так же беспокоит быстрая утомляемость, общая слабость. Пациентка получает базовую терапию метотрексатом (12,5 мг в неделю), НПВП по потребности.

При объективном обследовании: общее состояние больной удовлетворительное, кожные покровы чистые, обычной окраски, температура 36,6°C, дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ритмичны, ЧСС 78/мин, АД – 130/70 мм рт.ст. Лимфатические узлы не увеличены. Живот мягкий, безболезненный, границы печени по Курлову 10-8-7 см.

Локально: отмечается выраженная отечность левого голеностопного, левого коленного, правого лучезапястного суставов, умеренная отечность левого лучезапястного и II-IV пястно-фаланговых суставов обеих кистей. Периартикулярные ткани горячие, болезненные при пальпации, кожные покровы в области воспаленных суставов обычной окраски. Резко ограничены, болезненны движения в левом голеностопном (подошвенное сгибание - 110°, тыльное сгибание - 80°), левом коленном (сгибание до 85°,

разгибание до 170°), правом лучезапястном суставах (сгибание - 15°, разгибание - 20°, отведение радиальное - 1-2°, ульнарное - 10°), незначительно в левом лучезапястном (сгибание - 35°, разгибание - 30°, отведение радиальное - 10°, ульнарное - 20°) суставах. Положительный симптом сжатия обеих кистей, отрицательный симптом сжатия стоп.

Рост 167 см, вес 69 кг, индекс массы тела – 24 кг/см². Больная в менопаузе с 48 лет, после хирургического лечения миомы матки (экстирпация матки с придатками). Беременностей - 3, медицинских абортов - 2, роды - 1, без осложнений.

Со стороны органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочеполовой системы патологии не выявлено. Электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки - в пределах нормы.

Рентгенография кистей от 20.02.2012: выраженный околосуставной остеопороз, резкое сужение суставных щелей лучезапястных, дистальных и проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых суставов, единичные узур. Рентгенологические признаки РА.

Рентгенография левого коленного сустава от 20.02.2012 г.: Определяется неравномерное сужение суставной щели левого коленного сустава, остеосклероз его суставных поверхностей, костные разрастания мыщелков б/б кости, внутренних углов надколенника. Заключение: рентгенографическая картина артроза левого коленного сустава II ст.

Рентгенография правого коленного сустава от 20.02.2012 г.: Определяется неравномерное сужение суставной щели правого коленного сустава, остеосклероз его суставных поверхностей, заострение межмыщелковых возвышений большеберцовой кости. Заключение: рентгенографическая картина артроза правого коленного сустава I ст.

Ультразвуковое исследование левого голеностопного сустава от 14.09.2011 г. – в левом голеностопном суставе избыточное количество синовиальной жидкости. Имеется утолщенная синовиальная оболочка и избыточное количество синовиальной жидкости по передней поверхности левого голеностопного сустава. Передняя группа сухожилий по целостности и структуре не изменена. Медиальная группа сухожилий по целостности и структуре не изменена. Латеральная группа сухожилий – целостность не изменена, по структуре имеется избыточное количество синовиальной жидкости во влагалище сухожилия малоберцовой мышцы. Подошвенная фасция не утолщена, толщина 4,3 мм (норма до 4,5 мм). Ахиллово сухожилие не изменено. Заключение – остеоартроз левого голеностопного сустава, изменение экоструктуры синовиальной оболочки левого голеностопного сустава по типу хронического синовита, теносиновит сухожилия левой малоберцовой мышцы.

Оценка активности заболевания по DAS28 – 6,68 (акт.III).

Общепринятые лабораторные и иммунологические пробы:

ОАК от 13.02.2012 г.: эритроциты – $4,0 \cdot 10^{12}$, гемоглобин – 115 г/л, лейкоциты – $7,0 \cdot 10^9$, э - 3, п – 5, с – 51, лф – 36, м – 5; СОЭ – 37 мм/ч;

Общий белок - 65,3 г/л, билирубин общий – 10,88 мкмоль/л, AlAt – 27Ед/л, AsAt – 31 Ед/л, креатинин – 84,1 ммоль/л, мочевины – 5,8 ммоль/л, остаточный азот – 18,03 ммоль/л, глюкоза крови - 5,8 ммоль/л, общий холестерин - 5,5 ммоль/л.

С-реактивный белок 60 мг/л, РФ – 64 МЕд/л

Уровень висфатина - 8,51 нг/мл

ОАМ от 13.02.2012 г.: кислая, светло-желтая, прозрачная, удельный вес – 1025, эпит. пл.-1-2 в п/зр, б – 0, лейкоциты – 1-2 в п/зр.

Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне приема НПВП до обращения в поликлинику пациентке выполнено паравerteбральное введение суспензии дипроспана по 0,5 мл в правой и левой надостной области, назначен р-р кетопрофена в/м №5, затем кетопрофен по 150 мг утром, физиотерапевтическое лечение (фонофорез с гидрокортизоном, лазеротерапия, магнитотерапия), рекомендованы занятия лечебной физкультурой, оформлен лист временной нетрудоспособности.

После введения дипроспана пациентка отметила улучшение самочувствия к вечеру, на фоне проводимой терапии в течение 2-х недель больная отметила значительный положительный эффект, уменьшились боли в кистях, лучезапястных суставах, расширился объем активных и пассивных движений. Отмечалось умеренное уменьшение болей в левом коленном и левом голеностопном суставах. Улучшилось общее самочувствие, уменьшилась утомляемость, практически исчезла слабость. При осмотре в поликлинике 27.02.2012 г. отмечается незначительная отечность левого голеностопного, левого коленного, правого лучезапястного суставов, видимые явления синовита в области левого лучезапястного и пястно-фаланговых суставов купированы. Периартикулярные ткани обычной температуры, в области левого коленного и левого голеностопного суставов мягкие ткани умеренно чувствительны при пальпации, кожные покровы в области суставов обычной окраски. Сохраняется ограничение, болезненность движений в левом голеностопном суставе с увеличением объема подвижности (подошвенное сгибание - 120°, тыльное сгибание - 70°), левом коленном (сгибание до 70°, разгибание до 180°), правом лучезапястном суставах (сгибание - 20°, разгибание - 20°, отведение радиальное - 1-2°, ульнарное - 10°), в левом лучезапястном (сгибание - 35°, разгибание - 30°, отведение радиальное - 10°, ульнарное - 20°) суставе. Сохраняется слабо

положительный симптом сжатия обеих кистей, отрицательный симптом сжатия стоп.

Со стороны органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочеполовой системы патологии не выявлено.

Оценка активности заболевания по DAS28 – 5,07 (акт.II).

Общепринятые лабораторные и иммунологические пробы:

ОАК от 22.02.2012 г.: эритроциты – $4,2 \cdot 10^{12}$, гемоглобин – 118 г/л, лейкоциты – $8,2 \cdot 10^9$, э - 2, п – 4, с – 57, лф – 31, м – 6; СОЭ – 25 мм/ч;

AlAt– 33 Ед/л, AsAt – 35 Ед/л, креатинин – 85 ммоль/л,

С-реактивный белок 45 мг/л.

Уровень висфатина - 6,09 нг/мл.

Пациентке рекомендовано продолжить амбулаторное лечение у физиотерапевта, занятия лечебной физкультурой, продолжить прием таб. Метотрексата 12,5 мг в неделю, 5 мг Фолиевой кислоты в неделю, таб. кетопрофена 150 мг - 1 раз утром после еды до купирования болевых ощущений в суставах, далее - по потребности, местно - эмульгель диклофенака или крем кетопрофена - 3-4 раза в день. Контроль лабораторных показателей ежемесячно у терапевта, повторный осмотр ревматолога через 3 месяца.

На контрольном осмотре 28.05.2012 г. состояние пациентки относительно стабильное, сохраняются жалобы на умеренную утреннюю скованность в суставах кистей, скованность в левом коленном и левом голеностопном суставе в начале движения, периодически обострение болей в суставах нижних конечностей на фоне нагрузок. Отмечается небольшая локальная отечность в области правого лучезапястного и левого

голеностопного суставов. Сохраняется ограничение движений в левом голеностопном суставе (подошвенное сгибание - 120° , тыльное сгибание - 70°), левом коленном (сгибание до 70° , разгибание до 180°), правом лучезапястном суставах (сгибание - 20° , разгибание - 20° , отведение радиальное - $1-2^\circ$, ульнарное - 10°), в левом лучезапястном (сгибание - 35° , разгибание - 30° , отведение радиальное - 10° , ульнарное - 20°) суставах. Симптом сжатия кистей и стоп отрицательный.

Оценка активности заболевания по DAS28 – 4,05 (акт. II).

Общепринятые лабораторные и иммунологические пробы:

ОАК от 25.05.2012г.: эритроциты – $4,3 \cdot 10^{12}$, гемоглобин – 122 г/л, лейкоциты – $7,0 \cdot 10^9$, э - 3, п – 2, с – 54, лф – 37, м – 4; СОЭ – 22 мм/ч;

AlAt – 29 Ед/л, AsAt – 31 Ед/л, креатинин – 87 ммоль/л,

С-реактивный белок 35 мг/л.

Уровень висфатина - 5,38 нг/мл

ОАМ 24.05.2012 г.: кислая, светло-желтая, прозрачная, удельный вес – 1025, эпит. пл.-1-2 в п/зр, б – 0, лейкоциты – 1-2 в п/зр.

Как видно из приведенного примера, повышенный уровень висфатина коррелирует с показателями активности суставной формы РА, на фоне снижения активности заболевания происходит значительное снижение показателей уровня висфатина.

III. Больная Я., 46 лет, наблюдается в ГАУЗ "КП №3" в течение 5 лет (амбулаторная карта пациента СП/387). В настоящее время наблюдается с клиническим диагнозом:

Ревматоидный артрит, эрозивный, серопозитивный (РФ 64), АЦЦП позитивный (982), акт. III (DAS28=7,14), St II, ФК II, развернутая стадия с

висцеральными проявлениями (полинейропатия с сенситивными нарушениями, аутоиммунная анемия, лихорадочный синдром, синдром Шегрена), гормонозависимый.

Язвенная болезнь 12-перстной кишки вне обострения, лекарственный гастрит. Гипертоническая болезнь II, риск 3. Кризовое течение. ИБС. Кардиосклероз. Первичный гипотиреоз как исход аутоиммунного тиреоидита, медикаментозный эутиреоз. Хронический субатрофический ринофарингит. Хронический субатрофический ларингит. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника с умеренным болевым синдромом. Миопия слабой степени OD, средней степени OS. Ангиопатия сосудов сетчатки OU. Синдром «сухого глаза» OU. Начальная осложненная катаракта.

Находилась на лечении стационаре с 12.04.2012 г. по 26.04.2012 г.,

При поступлении жалобы на скованность, боли в суставах кистей, лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных, выраженное чувство «песка» в глазах, сухость в носу, слизистой рта, повышение температуры до субфебрильных цифр, общую слабость, утомляемость. Общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание сохранено. Нормостенический тип телосложения. Нормального питания. Кожные покровы обычной окраски, влажные на ощупь. Видимые слизистые чистые, бледные. Умеренная пастозность лица (изменения по кушингоидному типу). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхания 18 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное. Хрипов нет. Пульс 80 ударов в минуту, симметричный, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона на аорте. Артериальное давление 150/90 мм рт ст. Живот симметричный, участвует в дыхании. При пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень по краю реберной дуги (10 - 9 - 7 см). Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен

с обеих сторон. Дизурических расстройств не отмечает. Периферических отеков нет.

Умеренная отёчность в области пястно-фаланговых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, болезненность при пальпации периартикулярных тканей пястно-фаланговых суставов кистей, лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных суставов, суставов стоп. Движения в них тугоподвижны, объём сохранён. Умеренное увеличение, незначительная чувствительность при пальпации околоушных слюнных желёз. Голени пастозны.

Больна с 2009 года, когда на фоне полного здоровья появились боли и отечность суставов кистей, запястий, выраженная слабость, утомляемость, чувство «песка» в глазах. Лечилась в стационаре и амбулаторно. Терапия: метотрексат с 2009 года 12,5 мг в неделю, НПВП ежедневно, глюкокортикоиды (метилпреднизолон от 8 до 12 мг при обострении) ежедневно. В 2010 г. – курс терапии ритуксимабом (1000 мг) с хорошим эффектом, при повторном назначении курса терапии ритуксимабом – приступ загрудинных болей с ишемией миокарда на ЭКГ. Аллергических реакций на лекарственные препараты не выявлено. Туберкулез, венерические заболевания отрицает. Рост 161 см, вес 60 кг, индекс массы тела – 23 кг/см^2 .

Инвалид II группы с 2010 года.

Оценка активности заболевания по DAS28 – 7,14 (акт. III).

Анализы крови при поступлении: эритроциты $2,98 \cdot 10^{12}$, гемоглобин 95,0 г/л, цв. показатель 0,96, лейкоциты $9,6 \cdot 10^9$, тромбоциты - $320 \cdot 10^9$ /л, СОЭ по Панченкову 56 мм/час.

Общий белок 60,4 г/л, общий Вi 12,48 мкмоль/л, АлТ – 37,8 Е/л, АсТ – 33,4 Е/л, глюкоза крови 4,8 ммоль/л, креатинин – 84,1 ммоль/л, мочевина

– 5,8 ммоль/л, остаточный азот – 18,03 ммоль/л. СРБ 59 мг/л. Фибриноген 3,59 г/л. Тромботест 5 баллов.

АНФ (-). Ревматоидный фактор 64 МЕ/мл. ЦИК 8,7 Ед.

Уровень висфатина – 11,4 нг/мл.

Анализ мочи: уд. вес 1025, реакция кислая, белок отр. Микроскопия осадка: эпителий плоский – 1-2 в п/зрения, лейкоциты 1-2 в поле зрения.

ЭКГ: синусовый ритм 93 в 1 минуту. Нормальное положение ЭОС. Диффузные изменения в миокарде задней стенки левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки: легкие без очаговых и инфильтративных теней. Корни структурны. Синусы свободны. Тень сердца, аорты без особенностей.

Рентгенография кистей: выраженный околосуставной остеопороз, резкое сужение суставных щелей межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, единичные узур.

УЗИ печени и поджелудочной железы: патологии не выявлено.

Лечение: р-р преднизолона внутривенно 60 мг с последующим снижением дозировки и переводом на таб. метилпреднизолон 12 мг в сутки, таб. мелоксикам 15 мг/сутки, р-р метотрексат 15 мг в неделю подкожно, р-р тиоктовой кислоты 300 мг в/вено №5, таб. индапамид 2,5 мг/сутки, таб. лизиноприл 10 мг – 2 раза в день, лечебная физкультура ежедневно.

На фоне терапии через 2 недели лечения отмечалось уменьшение клинико-лабораторной активности РА.

Оценка активности заболевания по DAS28 – 5,09 (акт.II).

ОАК от 25.04.2012 г: эритроциты $3,98 \cdot 10^{12}$, гемоглобин 115,0 г/л, лейкоциты $10,2 \cdot 10^9$, тромбоциты - $284 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 32 мм/час.

СРБ 36 мг/л.

Уровень висфатина – 8,6 нг/мл.

Больная выписана 26.04.2012 г. с улучшением для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Рекомендовано: продолжить прием метилпреднизолона 12 мг/сут со снижением до 8 мг, мелоксикам 15 мг/сут, метотрексат 15 мг в неделю подкожно, лечебная физкультура.

При повторном обследовании в поликлинике через 3 месяца:

Оценка активности заболевания по DAS28 – 4,61 (акт.II).

ОАК от 23.06.2012 г: эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}$, гемоглобин 123,0 г/л, лейкоциты $8,4 \cdot 10^9$, тромбоциты - $282 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 28 мм/час.

СРБ 28 мг/л.

Уровень висфатина – 7,3 нг/мл.

Данный клинический случай демонстрирует значительно повышенный уровень висфатина у пациентки с РА с развернутой картиной заболевания и висцеральными проявлениями в период обострения и сохранение умеренно высокого уровня в период снижения активности РА.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что уровень висфатина связан с тяжестью течения заболевания и снижается у больных с ОА при наличии генерализованного поражения суставов, длительности заболевания более 10 лет, рентгенологической стадии поражения суставов III, наличии вторичного

синовита. Все это указывает на диагностическую ценность определения концентрации висфатина как маркера тяжести течения ОА.

При РА имеется зависимость уровня висфатина в сыворотке крови от активности заболевания. Выявлена корреляция между уровнем висфатина и уровнями СОЭ, СРБ, индексом DAS28. Все это указывает на целесообразность определения концентрации висфатина как маркера активности РА. Полученные результаты дают основание предполагать, что повышение концентрации висфатина в сыворотке крови может быть одним из патогенетических факторов, способствующих прогрессированию ОА и РА.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы в ревматологии для различных целей все чаще применяется мультиплексный анализ биомаркеров [4]. В результате изучения отдельных биомаркеров при ОА была сформирована классификация BIPED (Burden of disease, Investigative, Prognostic, Efficacy of intervention, Diagnostic) – классификация по биомаркерам используемым для определения тяжести болезни, прогнозирования, эффекта от лечения, диагностики [174, 402]. Учитывая вариабельность показателей уровня биомаркеров в зависимости от времени суток, физической нагрузки, пола, ИМТ и приема пищи их внедрение в клиническую практику в настоящее время ограничено. Двадцатилетний опыт изучения биомаркеров при ОА в 2001 г. был суммирован на заседании OARSI, признано перспективное направление дальнейшего изучения и поиска новых биохимических и генетических биомаркеров отражающих тяжесть, прогноз, эффективность лечения ОА, а так же поиск биомаркеров, которые могут использоваться для ранней диагностики ОА [13].

Накопленная на сегодняшний день информация об особенностях белкового профиля при РА позволила разработать мультибиомаркерный индекс активности (multi-biomarker disease activity score – MBDA; Vectra DA, Crescendo Bioscience, США) [4], который в определенной мере отражает активность заболевания и позволяет прогнозировать течение артрита, являясь все же, далеко не совершенным и требующим дальнейшего изучения.

В недавно проведенных исследованиях была продемонстрирована патогенетическая связь между уровнем висфатина и суставными заболеваниями. Имеющиеся в литературе данные, наши исследования позволяют связать повышенный уровень висфатина с активностью течения

РА и степенью тяжести ОА [25, 37, 122, 190, 263, 431]. Уровень других адипокинов был выше у больных с различными аутоиммунными, обменными заболеваниями [208]. Физиологическая и патофизиологическая роль и значимость висфатина может заключаться в изменении генетически обусловленного воспалительного или иммунного ответа при определенном фенотипе, так как висфатин вызывает хемотаксис и увеличивает синтез IL-1, TNF- α , IL-6 и костимуляторных молекул CD14 моноцитов. Это повышает их способность вызывать аутопролиферацию [369]. Так же существует мнение, что повышенный уровень висфатина может дорегулироваться при воспалении в ответ на выброс провоспалительных цитокинов [369]. Таким образом, исследования показали, что висфатин активизирует лейкоциты человека и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [320]. В ряде зарубежных исследований [173, 371] положительная корреляция между висфатином и СРБ подтверждает роль висфатина, как медиатора воспаления, аналогичные данные были получены и в нашем исследовании. Повышенные концентрации уровня висфатина могут характеризовать системное воспаление при различных заболеваниях [150].

Ожирение считается фактором риска для развития ОА и, обычно принято, что ожирение способствует развитию и прогрессированию ОА путем увеличения механической нагрузки на суставы. Тем не менее, последние достижения в области физиологии белой жировой ткани свидетельствует, что жировая ткань содержит большое количество стромальных клеток, выделяющих множество биологически активных веществ. Определение роли адипокинов шире понимания многообразия известных в настоящее время факторов, участвующих в возникновении и прогрессировании ОА [121]. В нашем исследовании группы больных с ОА, достоверно показано влияние уменьшения массы тела на 5 кг и более на уровень воспалительного процесса при ОА.

Адипокины, и в частности висфатин, играют важную роль в деградации хряща, но влияние на активность воспалительного процесса даже более важна в инициации повреждения хряща [192]. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования клинко-патогенетического значения адипокинов. Выявлено, что висфатин при ОА выделяется преимущественно в димерном виде и обладает ферментативной активностью именно в форме гомодимера. Активность стимулируется IL-6, IL-8/Кс и MCP-1 [421]. Висфатин, выделяющийся непосредственно клетками синовиальной оболочки, стимулирует ферментативную активность хондроцитов и остеобластов. В экспериментах установлено, что висфатин запускает синтез MMP-3, MMP-13 [235] и индуцирует синтез PgE2 [422], в результате чего прогрессирует деградация матрикса хрящевой ткани. Воздействие IL-1 β на человеческие хондроциты приводит к стимуляции выработки висфатина. Сочетанное воздействие на хондроциты IL-1 β и висфатина приводит к многократному увеличению интенсивности синтеза PgE2, который в свою очередь катализирует циклооксигеназу-2 [422]. В нашем исследовании уровень висфатина возрастает пропорционально степени повреждения гиалинового хряща, что может предполагать значимое местное влияние висфатина в зоне воспаления.

Висфатин является потенциальной мишенью для NGF, обуславливающего интенсивность болевого синдрома при ОА. При механическом сжатии хрящевой ткани и при обработке хрящевой ткани висфатином повышается экспрессия мРНК NGF. Боль при остеоартрозе, связанном с ожирением, может быть обусловлена механическим стрессом и влиянием повышенных концентраций висфатина в зоне воспаления [423]. В нашем исследовании снижение уровня висфатина при уменьшении массы тела коррелирует с интенсивностью болевого

синдрома, что косвенно подтверждает данную гипотезу о влиянии висфатина на уровень боли при ОА.

В настоящее время проводится изучение циркадных ритмов циркуляции висфатина, отмечается рост уровня висфатина у здоровых добровольцев в первой половине дня и снижение к первой половине ночи, отмечена обратная корреляция с циркадными ритмами лептина. Одновременно отмечено смещение пиков уровня висфатина и лептина, а так же уровня глюкозы при нарушении циклов сна и бодрствования [199], что может обуславливать разницу результатов при изучении уровней висфатина в различных исследованиях и у различных групп пациентов. Рост уровня висфатина ко второй половине дня соответствует увеличению интенсивности болевого синдрома, что характерно для пациентов с ОА и другими видами механической боли.

Ингибирование активности висфатина специфическим ингибитором APO866 приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов на мРНК уровне (до 94%), а также на уровне белка (до 63% ингибирования) и наиболее эффективно в хондроцитах и синовиальной оболочке. При изучении биоптатов из различных отделов коленного сустава и стимуляции клеток *in vitro* висфатином отмечается различная интенсивность экспрессии генов IL-6, Kc/IL-8, MCP-1 и, соответственно, различная интенсивность синтеза биоактивных белков хондроцитами и остеобластами. Отмечено ингибирование синтеза этими клетками IL-6, Kc/IL-8, MCP-1 при обработке их APO886. Можно предположить, что висфатин является новым важным элементом в гомеостазе суставного хряща, а повышение его уровня при дегенеративных болезнях суставов, прежде всего при ОА, можно рассматривать как новую терапевтическую мишень [421], что дает надежду на создание новых препаратов для лечения ОА [421]. Дальнейшее изучение роли адипокинов позволяет надеяться на

разработку современных методов профилактики и лечения дегенеративных заболеваний [121].

В настоящее время препаратами первого ряда РА попрежнему остается метотрексат и лефлуномид, эффективность и безопасность которых соответствует критериям современной медицины. Однако, терапия данными препаратами даже в максимально эффективных и переносимых дозах, не внушает оптимизма. Примерно у половины больных базисные противовоспалительные препараты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления РА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта [57]. Данное утверждение подтверждается и нашим исследованием. Не смотря на широкое использование препаратов базисной терапии остается высокий процент пациентов, постоянно или периодически использующих ГК для купирования воспалительного процесса при РА. Некоторые больные вопреки рекомендациям лечащих врачей, избыточно активно пользуются ГК при ОА.

Бурный прогресс биологии и медицины в конце 20 века нашел свое яркое практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии РА и других воспалительных ревматических заболеваний. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты на основе генно-инженерных технологий. Их применение теоретически хорошо обосновано, позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА [59]. К сожалению, основным ограничением к широкому применению биологической терапии в Российской Федерации и ряде других стран является ее высокая стоимость [48]. Одновременно, для терапии ГИБП существует целый ряд противопоказаний и осложнений. Группа

препаратов, представленных антителами к ФНО- α характеризуется высоким риском развития сопутствующих инфекций [54]. Кроме опасности развития туберкулеза, инфекций верхних отделов респираторного тракта, так же возможно развитие клинически значимых инфузионных или местных реакций, более редко - развитие аутоимунных синдромов и демиелинизирующих поражений нервной системы. У ряда пациентов описано появление блокирующих лекарственных препараты антител, которые с течением времени снижают эффективность терапии [48]. Первичное отсутствие ответа на терапию ингибиторами ФНО- α встречается реже, чем недостаточный эффект, но, как правило, предполагает развитие и вторичной неэффективности действия биологических агентов у данных пациентов [29]. Кроме того, клинический эффект и антидеструктивное действие биологических препаратов далеко не всегда совпадают. Так, у ряда больных РА, при отсутствии значимого клинического улучшения, наблюдается отчетливое торможение деструктивных изменений суставов [404]. Не смотря на позитивное влияние лекарственного препарата на болезнь в целом, качество жизни данных пациентов остается низким. Возможно, это связано с тем, что разрушение костных структур сустава и воспалительный процесс в синовиальной оболочке реализуются за счет различных механизмов. Данные представления требуют дальнейших исследований. Хотя и в меньшей степени, чем другие осложнения, но тем не менее значимым является риск развития лимфом и некоторых других злокачественных новообразований [383]. Не менее важными остаются вопросы влияния базисных средств и биологических агентов при рефрактерной форме РА. По-прежнему сохраняется актуальность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов при высокой активности РА и неэффективности базисных средств [97]. Неудовлетворение врачей и пациентов результатами терапии РЗ приводит к поиску новых

патогенетических механизмов РА, способных привести к созданию перспективных методов эффективной и безопасной терапии.

В результате ряда исследований было выявлено, что в синовиальной ткани основными клетками, синтезирующими висфатин, являются синовиальные фибробласты [322]. В норме выстилка синовиальной оболочки состоит из одного - трех слоев клеток, преимущественно представленных СФ и лимфоцитами [101]. Основная функция СФ – обеспечение синтеза синовиальной жидкости, питания хряща протеинами и выделение молекул жидкости необходимых для скольжения, а так же выделения матричных компонентов и ферментов, разрушающих поврежденную матрицу для восстановления тканей и заживления ран [372]. При некрозе клеток происходит высвобождение РНК поврежденных тканей в синовиальную жидкость, активация СФ и высвобождение таких факторов воспаления, как интерферон- β , IL-6, висфатин, хемокины. К аналогичному эффекту приводит разрушение клеток сустава инфекционными агентами с высвобождением РНК и ДНК фрагментов клеток. СФ активируют остеокласты, разрушающие костную ткань в зоне воспаления, влияя на рецептор ядерного фактора [344]. При РА синовиальные клетки приобретают определенные иммунные свойства и увеличивают выработку воспалительных цитокинов. Активируется фенотип СФ, направленный на разрушение тканей [148, 167]. При РА толщина синовиальной оболочки увеличивается до 10-15 слоев клеток [305, 314], что приводит к резкому увеличению концентрации клеток, выделяющих факторы воспаления [148, 167], стимулирующих пролиферацию и выживание клеток-резидентов, развитие неоангиогенеза и дальнейшую гипертрофию синовиальной оболочки [301]. Гипертрофированная ткань врастает в границу хряща и кости, что приводит к активному разрушению сустава [148, 167, 305, 314]. Одновременно выявлена максимальная концентрация уровня висфатина в

зоне внедрения паннуса в хрящ [210]. Активация СФ начинается на самых ранних этапах дебюта РА и способствует хронизации процесса [148, 167, 305, 314, 372]. Необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов влияния уровня висфатина на эрозивные процессы при РА. В нашем исследовании уровень висфатина достоверно был выше у пациентов с эрозивными формами РА. При раннем блокировании процесса активного высвобождения висфатина в зоне формирования паннуса, возможно удастся предотвратить развитие деструкции суставов при РА.

В настоящее время особое внимание уделяется антицитокиновой терапии [210]. Целый ряд недавно открытых цитокинов определяется как важные регуляторы воспалительного ответа. Околосуставная жировая ткань богата биологически активными клетками и выделяет значительное количество адипокинов [187], роль которых полностью не ясна. Наиболее изучены мышинные модели артрита, но индукция цитокинов в мышинных и человеческих моделях артрита различна [254, 376]. Известно, что интерлейкины, семейство ФНО- α и адипоцитокины способствуют дифференцировке клеток синовиальной оболочки, дендритных клеток, макрофагов, остеокластов, стимулируя процессы неоангиогенеза, активируя металлопротеиназы, способствуя развитию эрозий [255, 256]. Учитывая успехи экспериментального использования блокаторов висфатина при КИА, достоверно высокие уровни сывороточного висфатина при эрозивных формах РА, что подтверждается и в нашем исследовании, необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов влияния блокаторов висфатина на человеческий хрящ.

Уже изучена патологическая роль ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6). Определение роли цитокинов в патогенезе РА позволило создать новые препараты антагонистов IL-1 и TNF- α . Создание ингибиторов данных цитокинов, таких как этанерцепт (гибридная димерная белковая молекула, состоящая из TNF- α рецептора с

молекулярной массой 75 кД, соединенная с Fc фрагментом (CH2 и CH3 области) человеческого IgG1), инфликсимаб (моноклональные антитела к TNF- α), и анакинра (рекомбинантный рецепторный антагонист IL-1 человека), позволило достичь значительного прогресса в терапии РА [161, 188, 315, 354]. Наиболее эффективно сочетание препаратов биологической терапии с метотрексатом, традиционным модифицирующим заболевание противоревматическим лекарственным средством [131, 354]. Успех терапии антагонистами IL-1 и TNF- α привел к повышенному интересу ученых к другим цитокинам и адипокинам, участвующим в развитии хронического воспалительного процесса [161]. Висфатин так же относится к белкам данного класса [119, 296, 433]. Изменение уровней висфатина при РА, подтвержденное и нашим исследованием, участие в регуляции активации цитокиновых каскадов, привлекает внимание к данному адипокину, как потенциальной цели таргетного воздействия. Дальнейшее изучение роли адипокинов в патофизиологии хронических воспалительных состояний может привести к созданию новых направлений терапии воспалительных и болевых синдромов [122, 263, 431].

Возможно терапевтический эффект определенных групп и отдельных ГИБП связан с избирательностью действия на определенные, до сих пор недостаточно изученные патогенетические механизмы РА [43], что требует дальнейшего поиска маркеров чувствительности к тому или иному виду терапии. Возможно одним из таких маркеров в недалеком будущем станет висфатин.

Учитывая, что необходимый терапевтический эффект при лечении пациентов с РА достигается не всегда, сохраняется необходимость понимания патогенетических путей, которые поддерживают хронический воспалительный процесс при ревматических заболеваниях. Создание эффективных и безопасных препаратов для лечения пациентов с РЗ

остаётся актуальной задачей современной медицины. Лекарственные средства для эффективной терапии ОА до сих пор не синтезированы, что служит подтверждением сложного патогенеза данной патологии.

В настоящее время ясно, что у адипокинов имеется несколько различных функций в организме, и усилиями многих исследователей выяснены сложные взаимодействия между белой жировой тканью, нарушениями обмена веществ и воспалительными заболеваниями. При этом роль адипокинов в патофизиологии РА и ОА изучена далеко не полностью, а современные знания недостаточны, чтобы использовать их в клинической практике. В процессе изучения адипокинов становится ясно, что дисфункция жировой ткани играет важную роль в поддержании хронического воспалительного процесса в организме. Большинство исследований подтверждает роль адипокинов в патогенезе остеоартроза при ожирении, что подтверждается и нашей работой. Таким образом, снижение жировой массы, уменьшение переедания и увеличение физической активности остаётся существенной мерой в борьбе с негативными последствиями ожирения и профилактике целого ряда болезней.

Адипокины выполняют ряд важных функций в организме, и проведение научно-исследовательской работы в этой области постепенно раскрывает сложные взаимодействия между эндокринной функцией жировой ткани, нарушением обмена веществ и воспалительными аутоиммунными заболеваниями. Более точное понимание функций жировой ткани, понимание биологии цитокинов и адипокинов, их активное взаимодействие и участие в иммуннопатологических процессах, позволяет надеяться на создание новых низкомолекулярных ингибиторов данных молекул, влияющих сразу на несколько патогенетически взаимосвязанных между собой заболеваний. Новый взгляд на роль адипокинов делает их привлекательной целью для изучения и разработки

таргетной терапии при различных хронических воспалительных заболеваниях.

Таким образом, в ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между концентрацией висфатина в сыворотке крови и тяжестью течения суставных заболеваний (ОА и РА). Полученные результаты позволяют предположить наличие патогенетической связи между гормонами жировой ткани и хроническими заболеваниями суставов. Определение концентрации висфатина в сыворотке крови больных ОА и РА может повысить качество диагностики этих заболеваний, определить прогноз течения болезни, эффективность немедикаментозного влияния на заболевание. Повышение уровня висфатина в сыворотке крови может выступать как маркер тяжести и прогрессирования ОА и РА.

ВЫВОДЫ

В результате нашего исследования:

1. Выявлено повышение уровня висфатина выше границ нормы у 29% больных с ОА и у 84% пациентов с РА.

2. Для больных ОА, имеющих повышенный уровень висфатина, характерно более тяжелое течение ОА (полиостеоартроз, поражение суставов II-IV ст., вторичный синовит, продолжительность заболевания более 5 лет), возможно обусловленное, избыточным синтезом висфатина в жировой ткани.

3. Для больных РА, имеющих повышенный уровень висфатина в сыворотке крови, характерна средняя и высокая активность болезни по DAS28, высокий уровень антител к цитруллинированному пептиду, серопозитивность по РФ, эрозивные изменения по данным рентгенологического исследования, развернутая и поздняя стадии заболевания, внесуставные проявления болезни.

4. При РА и ОА имеется положительная корреляционная связь между уровнем висфатина в сыворотке крови и уровнями С-реактивного белка и СОЭ, указывающая возможную взаимосвязь между адипокинами и хроническим воспалением.

5. Снижение массы тела при ОА более чем на 5 кг приводило к улучшению клинического состояния пациентов, снижению уровня висфатина, уровня СРБ.

6. При РА наблюдаются значительно более высокие уровни висфатина, чем при ОА. Данные различия не могут быть объяснены разницей в ИМТ пациентов, в связи с чем можно предположить, что механизм выработки висфатина при ОА и РА различен.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения уровня висфатина рекомендуется непрямой твердофазный иммуноферментный метод. Нормальной концентрацией висфатина следует считать: для пациентов с ИМТ с 18,5-24,9 кг/м² - 0,14 - 3,9 нг/мл, с ИМТ от 25,0-29,9 кг/м² – 0 - 5,9 нг/мл.

2. Для уточнения активности и тяжести течения РА рекомендуется определять уровень висфатина в сыворотке крови. Повышение уровня висфатина выше границ нормы свидетельствует о высокой активности и более тяжелом варианте течения РА.

3. Для контроля за тяжестью течения ОА рекомендуется определять уровень висфатина в сыворотке крови. Повышение его уровня выше границ нормы говорит о возможном прогрессировании и более тяжелом варианте течения ОА.

4. Снижение массы тела у больных с ОА более 5 кг способствует улучшению клинического состояния пациентов, нормализации лабораторных показателей воспаления, биохимических показателей крови (уровень глюкозы, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адипокины и показатели углеводного обмена при беременности осложненной гестозом / А. В. Шестопалов, А. С. Шульга, А. А. Александрова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. - (URL: www.science-education.ru/101-5393).
2. Адипокины при ревматоидном артрите / Ю. В. Полякова, В. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова, Ю. Р. Ахвердян // Международный научно-исследовательский журнал. - 2014. - №11. – С. 77-78.
3. Адипокины – новые звенья в патогенезе остеоартроза. / Ю. В. Полякова, Е. С. Симакова, Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова // XX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": сборник материалов конгресса, 2013 г. – Москва.- С.130.
4. Александрова Е. Н., Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. – 2014. - № 1. – С. 5–13.
5. Алексеев, В. В. Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите / В.В. Алексеев, Е. С. Филатова Ш. Ф. Эрдес // Лечащий врач. - 2011. - № 4. - С. 37-40.
6. Алексеева, Л. И. Остеоартроз: из прошлого в будущее / Л. И. Алексеева, Е. С. Цветкова // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 2. – С. 31–37.
7. Ассоциация гена рецептора эстрогена альфа (ESRБ) с остеоартрозом коленных суставов / Т. В. Колесник, Л. И. Алексеева, В. А. Мякоткин [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2006. - № 2. - С. 91.

8. Бадочкин, В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения. Интервью / В. В. Бадочкин // "Ревматология". Русский медицинский журнал. - 2012. - № 7 - С. 376.
9. Бадочкин, В. В. Профилактика прогрессирования остеоартроза / В. В. Бадочкин // Медицинский совет. - 2011. - № 5-6. - С. 106-111.
10. Бадочкин, В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза / В. В. Бадочкин // Consilium medicus. - 2009. - Т. 11, № 9. - С. 91-95.
11. Балаболкин, М. И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Лечащий врач. - 2010. - № 11.- С. 27-33.
12. Вопросы ревматологии / Под ред. проф. И.И. Шапошника. - Челябинск: издательство "Челябинская государственная медицинская академия". - 2002 - 122 с.
13. Гайдукова, И. З. Биомаркеры при заболеваниях суставов, состояние проблемы и перспективы применения / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 54 (№ 5). – С. 73-79.
14. Галушко, Е. А. Частота болей в области суставов на территории России / Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Боль. - 2009. -№ 4 (25). - С. 18 -22.
15. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита / А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, А. В. Мазинг [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2012. - № 5 (54). – С. 20-25.
16. Диагностическое значение маркеров метаболического синдрома при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов / Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина, Ю. В. Яшина [и др.] // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ. Вып. 27. - Волгоград, 2010. - С.38-39.

17. Дубиков, А. И. Ревматоидный артрит, апоптоз, оксид азота: новые аспекты патогенеза: Монография. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2004. – 132 с.

18. Дьяченко, П. А. Роль Th17-клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний / П. А. Дьяченко, А. Г. Дьяченко // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2010. - № 2. - С. 14-22.

19. Заболеваемость населения России в 2010 году: Статистические материалы. Часть IV. - Москва. - 2011. – 152 с.

20. Заводовский, Б. В. Адипокин-лептин в патогенезе остеоартроза / Б. В. Заводовский, Е. С. Симакова, Л. Е. Сивордова // LAPLAMBERTAcademicPublishing. GmbH.- 2013. 140 с.

21. Заводовский, Б. В. Клинико-патогенетическое значение исследования метаболизма иммунокомпетентных клеток периферической крови при воспалительных ревматических заболеваниях / Б. В. Заводовский // Дисс. докт. мед.наук. – 2003. – С. 49-51.

22. Зайцева, Е. М. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (Обзор литературы) / Е. М. Зайцева, Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2011. - № 1. - С. 50-57.

23. Зборовский, А. Б. Опыт лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов (Обзор литературы) / А. Б. Зборовский, Е. Э. Мозговая // Доктор.Ру. – 2011. - № 7. – С. 49-52.

24. Зв'язок комплаєнсу при лікуванні артеріальної гіпертензії з психологічними чинниками особистості / К. М. Амосова, Л. Є. Трачук, Н. В. Береза, Ю. В. Руденко // Серце і судини. — 2012. — № 1. — С. 85-92.

25. 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.

26. Избранные лекции по клинической ревматологии. Ред. В. А. Насонова, Н. В. Бунчук. М.: Медицина, 2001. - 272 с.

27. Изучение роли гена альфа рецептора эстрогенов (ER) в заболеваемости остеоартрозом // В. А. Мякоткин, М. Ю. Крылов, Т. В. Колесник [и др.] / Научно-практическая ревматология. - 2006. - № 5. - С. 8-14.

28. Кадагидзе, З. Г. Цитокины / З. Г. Кадагидзе // Практическая онкология. - 2003. - Т. 4, № 3 - С. 131-139.

29. Каратеев, Д. Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика / Д. Е. Каратеев // Современная ревматология. - 2009. - № 1. - С. 67-72.

30. Каратеев, А. Е. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии / А. Е. Каратеев // Современная ревматология. - 2009. - № 1. - С. 51-57.

31. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. - СПб: Фолиант, 2008. - 552с.

32. Клинико-патогенетическое значение нарушений липидного обмена у больных с остеоартрозом» / А. Б. Зборовский, Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. - № 3. – С. 69-71.

33. Клинико-патогенетическое значение определения маркеров метаболического синдрома у больных с остеоартрозом. / Е. В. Будкова, А. Б. Зборовский, И. В. Доронина, // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 1. - С. 61-65.

34. Клинико-патогенетическое значение определения уровня адипонектина в сыворотке крови больных с остеоартрозом / А. Б. Павлова, Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация – 2010. – № 1. - С. 31-33.

35. Клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных остеоартрозом / Д. А. Попов, Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. - № 2. – С. 109-111.

36. Клинико-патогенетическое значение резистина сыворотки крови при остеоартрозе / Д. А. Попов, Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т.26. - №2. – С.54-57.

37. 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.

38. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / Под ред. Г. Лолора-младшего и др.; Пер. с англ. под ред. Е. Н. Образцова и др. - Москва: Практика, 2000. – 806 с.

39. Колесник, Т. В. Вариабельность минеральной плотности костной ткани и некоторых генетических маркеров при остеоартрозе коленных суставов / Т. В. Колесник, Л. И. Алексеева, В. А. Мякоткин // Научно-практическая ревматология . - 2005 . - № 4 . - С. 85-91.

40. Колобов, В. В. Интерлейкин 33 - ключевой посредник в реализации иммунного ответа / В. В. Колобов // Цитокины и воспаление. - 2011. - Т. 10. - № 3. - С. 5–9.

41. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем / перевод с немецкого Л. В. Козлова, Е. С. Левиной, П. Д. Решетова под ред. Т. И. Сорокиной// Москва: Мир, 2000. - С. 378-379.

42. Лаврищева, Г. И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г. И. Лаврищева, Г. А. Оноприенко - М.: Медицина, 1996. - 208 с.

43. Лапин, С. В. Сравнительная характеристика специфических аутоантител при ревматоидном артрите / С. В. Лапин, А. Л. Маслянский, В. И. Мазуров // Тер.арх. 2005. - Т. 77 (№ 12. - С. 53-59.

44. Мазурина, Н. В. 17-ый Европейский конгресс по ожирению / Н. В. Мазурина Н.В. // Ожирение и метаболизм. - 2009. - № 4. - С. 64-67.

45. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология. – СПб: ФОЛИАНТ, 2005. – 520 с.

46. Мазуров, В. И. Болезни суставов / В. И. Мазуров. - СПб: Спецлит, 2008. - 397 с.

47. Маковский, А. А. Роль цитокинов в индукции системных проявлений ревматоидного артрита и системной красной волчанки / А. А. Маковский, И. В. Мельник // Военно-медицинский журнал. 2001. - Т. 322, № 4. - С. 66-67.

48. Марусенко, И. М. Биологическая терапия при ревматоидном артрите / И. М. Марусенко // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. - 2008. - №4. - С. 62-68.

49. Медицинская генетика / Н. П. Бочков, А. Ю. Асанов, Н. А. Жученко [и др]. Под ред. Н. П. Бочкова. - 2-е изд. - М.: «Академия», 2003. - 192 с.

50. Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) / Ю. Н. Горбунова, Т. В. Попкова, Л. В. Кондратьева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 4 (51). - с. 391-396.

51. Мутовин, Г. Р. Основы клинической генетики: Учеб.пособие / Г. Р. Мутовин. - 3-е изд. - М.: Высш. шк., 2010. - 832 с.

52. Нарушения липидного обмена как фактор развития остеоартроза/ Е. С. Симакова, Ю. В. Полякова, В. И. Кравцов [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. - № 1 (01). – С. 128.

53. Наследственные нарушения соединительной ткани: российские рекомендации ВНОК 2009 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2009. - № 8(6) - С.11.

54. Насонов. Е. Л. Инфекционные осложнения терапии блокаторами факторанекроза опухоли: предупрежден – значит вооружен / Е. Л. Насонов, Р. С. Козлов, С. Б. Якушин // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. - 2006. - № 4. - С. 1–11.

55. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е. Л. Насонов // Терапевт. Архив. – 2004. - № 5. – С. 5-7.

56. 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.

57. Насонов, Е. Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2008. - № 1. - С. 3-10.

58. Насонов, Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов, А. Е. Каратеев // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14. - № 25. - С. 1769–1777.

59. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита - взгляд в 21 век / Е. Л. Насонов // Клиническая медицина. - 2005. - № 6. - С. 8-12.

60. Насонова, В. А. Геронтологические проблемы ревматологии в XXI веке / В. А. Насонова // Клиническая геронтология. - 2009. - № 8-9. - С. 3-6.

61. Насонова, В. А. Медико-социальное значение XIII класса болезней для населения России / В. А. Насонова, О. М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. - 2001. - Т. 1, № 7. - С. 11.

62. Насонова, В. А. Остеоартроз – проблема полиморбидности / В. А. Насонова // Consilium Medicum - 2009. - Т. 11, № 2. - С. 5-8.

63. Насонова, В. А. Ревматические болезни в России в начале XXI века / В. А. Насонова, О. М. Фоломеева, Щ. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2003. - № 1. - С. 6-10.

64. Насонова, В. А. Ревматоидный артрит. Современная концепция патогенетической терапии / В. А. Насонова, Е. Л. Насонов // Materia Medica. - 1995. - № 1.- С. 5-17.

65. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск: ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. - 188 с.

66. Новиков, А. А. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, М. В. Черкасова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. - № 1. – С. 31-45.

67. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов / А. Б. Павлова, Ю. Р. Ахвердян, Е. С. Симакова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. - № 1. – С. 38-41.

68. Опыт применения Немулеса в лечении суставного синдрома при остеоартрозе / Ю. В. Полякова, Л. Е. Сивордова, Е. С. Симакова [и др.] // «Русский медицинский журнал». Ревматология. – 2013. - №4. – С. 310 - 312.

69. Остеоартроз и ожирение: клинко-патогенетические взаимосвязи / В. А. Насонова, О. И. Мендель, Л. Н. Денисов [и др.] // Профилактическая медицина. - 2011. - № 1. - С. 29-37.

70. Остеоартроз: современное состояние проблемы // С. П. Миронов, Н. П. Омеляненко, А. К. Орлецкий [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова - 2001. - № 2. - С. 96-99.

71. Парахонский, А. П. Применение моноклональных антител к В-лимфоцитам при ревматоидном артрите / А. П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 8. – С. 76-77.

72. Пичугина, Л. В. Внутриклеточные цитокины: проблемы детекции и клиническое значение / Л. В. Пичугина, Б. В. Пинегин // Иммунология. - 2008. - № 1. - С. 55-63.

73. Поворознюк, В. В. Антиостеопоротические препараты в лечении остеоартроза у женщин в постменопаузальном периоде / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2011. - № 4. - С. 1423.

74. Полиморфизм гена VDR при остеоартрозе коленных суставов / М. Ю. Крылов, В. А. Мякоткин, Т. В. Колесник, Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2006. - № 5. - С. 15-19.

75. Примроуз С. Геномика. Роль в медицине / С. Примроуз, Р. Иваймен - М.: БИНОМ, 2008. - 277 с.

76. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины и компоненты экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща у больных с разными стадиями посттравматического артроза суставов нижней конечности / А. Д. Ахметжан, З. А. Богоутдинов, И. А. Болотова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2009. - Т. 16, № 2. - С. 118-119.

77. Прогнозирование течения остеоартроза по экспрессии гена MTOR (Mammalian Target of Rapamycin) / Е. В. Четина, Е. А. Братыгина, Е. М. Зайцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2012. - № 1. - С. 27-32.

78. Прогностическое значение концентрации адипонектина в сыворотке крови при ревматоидном артрите / А. Б. Павлова, И. В. Доронина, Б. В. Заводовский [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2010. - Т. 3, приложение 1. - С. 137-138.

79. Прогностическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе остеоартроза / Е. С. Симакова, Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. - №2 (42). - С. 29-32.

80. Прогностическое значение определения концентрации сывороточного резистина в патогенезе остеоартроза / Д. А. Попов, Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова [и др.]. // Врач-аспирант. Научно-практический журнал. – 2011. - № 5.1 (48). – С. 169-173.

81. Прогностическое значение определения уровня адипокина-лептина у больных с остеоартрозом / Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина, Ю. В. Яшина, Ю. В. Полякова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. - Т.2, № 39. - № 2. – С. 31-34.

82. Прогностическое значение определения уровня лептина при остеоартрозе / Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т.115. - №8. – С.69-72.

83. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования) / Мясоедова С. Е., Лесняк О. М., Меньшикова Л. В. [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. - №5. - С. 9-14.

84. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Compendium / Насонова В. А., Насонов Е. Л., Алекперов Р. Т. [и др.]; под общ.ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. — М.: Литтерра, 2010. — 448 с.

85. Ревматические болезни (Руководство по внутренним болезням) / под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. - Москва, Медицина, 1997. - 520 с.

86. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В. А. Насоновой.– М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 720 С.

87. Ревматология: национальное руководство / под ред.: Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.

88. Резистин как патогенетический фактор развития остеоартроза / Е. С. Симакова, Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова [и др.] // Доктор. Ру. – 2013. – Т. 84 (6). – С. 58-61.

89. Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний / Л. Н. Денисов, В. А. Насонова, Г. Г. Корешков, Н. Г. Кашеварова // Тер. Архив. – 2010. - №10. – С. 34-37.

90. Самойлов, В. В. Некоторые патогенетические аспекты посттравматического остеоартроза коленного сустава : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.16 / В. В. Самойлов. - Чита, 2007. - 214 с.

91. Свиридов, Е. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // Успехи биологической химии. - 2005. - Т. 45. - С. 355—390.

92. Свободнорадикальное окисление в синовиальной жидкости и апоптоз хондроцитов при гонартрозе / В. В. Внуков, И. В. Кролевец, Н. П. Милютин, [и др.] // Валеология. - 2012. - № 4. - С. 38-44.

93. Сигидин, Я. А. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. - 2-е изд., доп. - М.: Практическая медицина, 2009. - 302 с.

94. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т. 3, № 2. - С. 16-22.

95. Современные аспекты клинко-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. 55-55.

96. Содержание неоптерина в синовиальной жидкости при остеоартрозе / А. В. Безгин, Л. И. Князева, И. И. Горяйнов, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2005. - № 2. - С. 55.

97. Соловьев, С. К. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний. Пульс-терапия / С. К. Соловьев, М. М. Иванова // Тер.архив. - 2009. - № 6. - С. 73-78.

98. Справочник по ревматологии. Ред. В. А. Насонова, 2-е изд. Л., Медицина, 1983. - 240с.

99. Сравнительное морфологическое изучение различных моделей деформирующего артроза/ Е. Я. Панков, И. Фелдыш, Н. В. Дедух [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1988. - № 6. - С. 61-70.

100. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) / Е. А. Галушко, Т. Ю. Большакова, И. Б. Виноградова [и др.] // Научно – практическая ревматология. - 2009. - № 1. - С. 11-17.

101. Тер - Вартаньян, С. Х. Локальная инъекционная терапия при поражениях суставов и периартикулярных тканей / С. Х. Тер-Вартаньян, О. Б. Яременко, В. С. Худина - Киев: Книга+, 1997. – 67 с.

102. Хитров, Н. А. Остеоартроз и остеоартрит – патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни / Н. А. Хитров // Русский медицинский журнал. - 2011. - Т. 19, № 25. - С. 1525—1530.

103. Цветкова, Е. С. Остеоартроз / В. А. Насонова, Н. В. Бунчук // Ревматические болезни: Руководство для врачей / ред. В. А. Насонова, Н. В. Бунчук. - М. : Медицина, 1997. - С. 385-396.

104. Цурко, В. В. Остеопороз и остеоартроз. От общего к частному / В. В. Цурко // Практикующий врач сегодня. - 2011. - № 2. - С. 64—66.

105. 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.
106. Чичасова, Н. В. Хондроксид в лечении дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника / Н. В. Чичасова // Consilium Medicum. - 2011. - Т. 13, № 2. - С. 39-43.
107. Чубриева, С. Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. Ю. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета – 2008. - Т. 11. - № 1.- С. 32-42.
108. Шостак, Н. А. Клинические варианты остеоартроза - подходы к терапии / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Клименко // Русский медицинский журнал. Ревматология. - 2011. - № 2. - С. 93-98.
109. Шостак, Н. А. Остеоартроз: вопросы патогенеза и лечение / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, М. В. Николенко // Клиницист. - 2010. - № 1. - С. 47-55.
110. Якименко, Е. А. Ожирение, остеоартроз и сопутствующие заболевания / Е. А. Якименко, Л. Н. Ефременко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. - №2. – С. 51-54.
111. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69. – P. 1580–1588.
112. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis / Y. Miyamoto, A. Mabuchi, D. Shi [et al.] // Nat Genet. - 2007. - Vol. 39. - P. 529-533.
113. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes /

R. Lago, R. Gomez, M. Otero [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. - 2008. - № 16. - P. 1101-1109.

114. A possible contribution of visfatin to the resolution of skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis via a direct anti-fibrotic effect on dermal fibroblasts and Th1 polarization of the immune response / Y. Masui, Y. Asano, S. Shibata [et al.] // Rheumatology. - 2013. - Vol. 52, № 7 - P. 1239-1244.

115. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models / Y. H. Sniekers, F. Intema, F. Lafeber [et al.] // BMC Musculoskelet Disord/ - 2008. - № 9. - P. 20.

116. A Variant in MCF2L Is Associated with Osteoarthritis / A. G. Day-Williams, L. Southam¹, K. Panoutsopoulou [et al.] // American Journal of Human Genetics. - Vol. 89, № 3. - P. 446-450.

117. Abramson, S. B. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis / S. B. Abramson, M. Attur // Arthritis Res Ther. - 2009. - № 11. - P.227.

118. Activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis: lack of expression of the tumour suppressor PTEN at sites of invasive growth and destruction / T. Pap, J. K. Franz, K. M. Hummel [et al.] // Arthritis Res. - 2000. - № 2. - P. 59–64.

119. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? / E. Neumann, K. Frommer, M. Vasile, U. Muller-Ladner // Arthritis Rheum. - 2011. - Vol. 63.- P. 1159-1159.

120. Adipokine profile is modulated in subcutaneous adipose tissue by TNF α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis / L. Šenolt, M. Kuklov $\check{\text{c}}$, L. A. Cerezo [at al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2011. - Vol. 70. - P. 2054-2056.

121. Adipokines and Osteoarthritis: Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease / J. Conde, M. Scotece, R. Gómez [et al.] // *Arthritis*. - 2011. - Vol. 2011. - 8 p.

122. Adipokines and Osteoarthritis: Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease / J. Conde, M. Scotece, R. Gómez [et al.] // *Arthritis*. - 2011. - Vol. 2011. – P. 8-10.

123. Adipokines as a new laboratory markers in osteoarthritis / Y. R. Akhverdyan, B. V. Zavodovsky, L. E. Seewordova // *Ann Rheum Dis* 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 702.

124. Adipokines in osteoarthritis: friends or foes of cartilage homeostasis / P. P. Gegout, P. J. Francin, D. Mainard, N. Presle // *Joint Bone Spine*. –2008. – Vol. 75, № 6. – P. 669–671.

125. Adiponectin and cardiac geometry and function in elderly: results from two community-based cohort studies / S. Gustafsson, L. Lind, B. Zethelius [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* - 2010. - Vol. 162, № 3. - P. 543–550.

126. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes // R. Gómez, M. Scotece, J. Conde [et al.] / *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2011. - Vol. 70. - P. 2052-2054.

127. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes / J. Conde, M. Scotece, V. Lopez [et al.] // *Journal PLoS ONE*/ - 2012. - Vol. 7, № 12. - E52533.

128. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF- κ B pathway / C. H. Tang, Y. C. Chiu, T. W. Tan [et al.] // *Journal of Immunology*/ - 2007. - Vol. 179, № 8. - P. 5483–5492.

129. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage / E. H. Kang, Y. J. Lee, T. K. Kim [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. - 2010. - Vol. 12/ - article R231.

130. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis / K. W. Frommer, B. Zimmermann, F. M. P. Meier [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. - 2010. - Vol. 62, № 10. - P. 2886–2899.
131. Allaart, C. F. Treatment strategies in recent onset rheumatoid arthritis / C. F. Allaart, T. W. Huizinga // *Curr Opin Rheumatol*. - 2011. - Vol. 23. - P. 241-244.
132. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis / J. Stanczyk, D. M. Pedrioli, F. Brentano [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2008. - Vol. 58. - P. 1001-1009.
133. Altman, R. D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis / R. D. Altman // *Reumatol*. - 1991. – Vol. 18, № 27. - P. 10-12.
134. Analysis of p53 tumour suppressor gene somatic mutations in rheumatoid arthritis synovium / M. Inazuka, T. Tahira, T. Horiuchi [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2000. - № 39. - P. 262–266.
135. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome / J. Becker, D. B. Nora, I. Gomes [et al.] // *Clin Neurophysiol*. - 2002. - Vol. 113. - P. 1429—1434.
136. Apoptosis in rheumatoid arthritis: p53 overexpression in rheumatoid arthritis synovium / G. S. Firestein, K. Nguyen, K. R. Aupperle [et al.] // *Am J Pathol*. - 1996. - Vol. 149. - P. 2143–2151.
137. Apoptotic killing of HIV-1-infected macrophages is subverted by the viral envelope glycoprotein / S. Swingler, A. M. Mann, J. Zhou [et al.] // *PLoS Pathog*. - 2007. - Vol. 3.- P. 1281-1290.
138. Arden, N. Osteoarthritis: Epidemiology / N. Arden, M. C. Nevitt // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. - 2006.- Vol. 20, № 1. - P. 3–25.

139. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis / E. Yusuf, A. Ioan-Facsinay, J. Bijsterbosch [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2011. - Vol. 70, № 7. - P. 1282–1284.
140. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus / K. Takebayashi, M. Suetsugu, S. Wakabayashi, T. Aso Yand Inukai // *Metabolism*. - 2007. - Vol. 56. - P. 451–458.
141. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee / G. M. Brouwer, A. W. van Tol, A. P. Bergink et al. // *Arthr Rheum*. - 2007. - Vol. 56, № 4. - P. 1204–1211.
142. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review / Y. Erlangga, R.G. Nelissen, A. Ioan-Facsinay [et al.] // *Ann Rheum Dis*/ - 2010. - Vol. 69. - P. 761—765.
143. Association of increased Visfatin/PBEF/NAMPT circulating concentrations and gene expression levels in peripheral blood cells with lipid metabolism and fatty liver in human morbid obesity / V. Catalán, J. Gómez-Ambrosi, A. Rodríguez [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. - 2011. - Vol. 21, № 4. - P. 245–253.
144. Associations between body-mass index and surgery for rotator cuff tendonitis / A. M. Wendelboe, K. T. Hegmann, L. H. Gren [et al.] // *J Bone Joint Surg Am*. - 2004. - Vol. 86A. - P. 743—747.
145. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor - with insulin resistance / M. F. Hivert, L. M. Sullivan, C. S. Fox [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 2008. - Vol. 93. - P. 3165–3172.
146. Augmentation of Pulmonary Epithelial Cell IL-8 Expression and Permeability by Pre-B-cell Colony Enhancing Factor / Li H, Liu P, Cepeda J [et al.] // *J Inflamm (Lond)*. - 2008. - № 5.- P. 15.

147. Barnes, K. M. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans / K. M. Barnes, J. L. Miner // *Curr. Protein Pept. Sci.* - 2009. - Vol. 10, № 1. - P. 96-107.
148. Bartok, B. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis / B. Bartok, G. S. Firestein // *Immunol. Rev.* – 2010. – Vol. 233 (1). – P. 233–255.
149. Baumann, H. The acute phase response / H. Baumann, J. Gauldie // *Immunol. Today.* - 1994. - Vol. 15. - P. 74-80.
150. Berstein, L.M. Macrosomy, Obesity and Cancer / L. M. Berstein // *Nova Sci. Publ.* - 1997. - Vol. 7. - P. 195.
151. Bessa, S. S. Serum visfatin as a non-traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: an Egyptian study / S. S. Bessa, S. M. Hamdy, R. G. El-Sheikh // *Eur J Intern Med.* - 2010. -Vol. 21, № 6. - P. 530–535.
152. Bo, S. Hypertension: Shall We Focus on Adipose Tissue? / S. Bo, P. Cavallo-Perin // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2010. - Vol. 21. - P. 1067—1068.
153. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip. The Rotterdam Study / M. Reijman, H. A. Pols, A. P. Bergink [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2007. - Vol. 66. - P. 158—162.
154. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis / A. C. Gelber, M. C. Hochberg, L. A. Mead [et al.] // *Am J Med.* - 1999. - № 107. - P. 542—548.
155. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis / D. T. Felson, Mc. S. Laughlin, J. Goggins [et al.] // *Ann Intern Med.* - 2003. - Vol. 139. - P. 330-336.
156. Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years /

A. E. Wluka, F. Hanna, M. Davies-Tuck [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2009. - Vol. 68. - P. 850-855.

157. Bornstein, P. Thrombospondins function as regulators of angiogenesis / P. Bornstein // *J Cell Commun Signal.* - 2009. - № 3. - P. 189-200/

158. Brennan, F. M. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis / F. M. Brennan, I. B. McInnes // *J Clin Invest.* - 2008. - Vol. 118. - P. 3537 – 3545.

159. Brooks, P. Inflammation as an important feature of osteoarthritis / P. Brooks // *Bull World Health Organ.* - 2003. - № 81. - P. 689-690.

160. Bruun, J. M. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue / J. M. Bruun, A. S. Lihn, A. K. Madan [and al]. // *Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.* - 2004. - Vol. 286. - P. E8–E13.

161. Buch, M. H. New therapies in the management of rheumatoid arthritis / M. H. Buch, P. Emery // *Curr Opin Rheumatol.* - 2011. - Vol. 23. - P. 245-251.

162. Busso, N. Pharmacological Inhibition of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase. Visfatin Enzymatic Activity Identifies a New Inflammatory Pathway Linked to NAD / N. Busso, M. Karababa, M. Noble // *PLoS ONE.* - 2008. - Vol. 3. - № 5. - P. 2267.

163. Calza, S. Research article open access obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999—2000 Italian National Health Survey / S. Calza, A. Decarli, M. Ferraroni // *BMC Public Health.* - 2008. - № 8. - P. 140.

164. Cardiovascular admission and mortality in an inception cohort of patients with RA with onset in the 1980s and 1990s / N. Goodson, J. Marks, Lunt, D. Symmons // *Ann. Rheumat. Dis.* - 2005. - Vol. 64, № 11. - P. 1595-1601.

165. Carrel, L. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females / L. Carrel, H. F. Willard // *Nature*. - 2005. - Vol. 434. - P. 400–404 .

166. Cartilage loss occurs in the same subregions as subchondral bone attrition: a within-knee subregion-matched approach from the Multicenter Osteoarthritis Study / T. Neogi, D. Felson, J. Niu [et al.] // *Arthr Rheum*. - 2009. - Vol. 61, № 11. - P. 1539–1544.

167. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Synovial fibroblasts / U. Müller-Ladner, C. Ospelt, S. Gay [at al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2007. – Vol. 9(6). – P. 223.

168. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis / F. W. Roemer, A. Guermazi, M. K. Javaid [] // *Ann Rheum Dis*. - 2009. - Vol. 68. - P. 1461-1465.

169. Change of serum visfatin levels after Rituximab triatment in patients with active Rheumatoid Arthritis may predict exacerbation of the diseas / L. Šenolt, H. Hulejová, O. Kryštofková // *Ann Rheum Dis* 2010. - Vol. 69, Suppl. 3. - P. 501.

170. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis / M. Otero, R. Lago, R. Gomez [et al.] / *Ann Rheum Dis*. - 2006. - Vol. 65. - P. 1198–1201.

171. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome / K. Bozaoglu, K. Bolton, J. Mc. Millan [et al.] // *Endocrinology*. - 2007. - Vol. 148, № 10. - P. 4687–4694.

172. Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD / J. Axelsson, A. Witasp, J. J. Carrero [et al.] // *Am J Kidney Dis*. - 2007. - Vol. 49, № 2. - P. 237–244.

173. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance /K. Oki, K. Yamane, N. Kamei [] // Clin Endocrinol (Oxf). - 2007. - Vol. 67, № 5. - P. 796–800.

174. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach / D. C. Bauer, D. J. Hunter, S. B. Abramson [et al.] // OARS, Osteoarthritis Research Society. Osteoarthr. Cartilage. – 2006. –Vol. 14 (№ 8). – P. 723-727.

175. 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.

176. Complete anterior cruciate ligament tear and the risk for cartilage loss and progression of symptoms in men and woman with knee osteoarthritis / S. Amin, A. Guermazi, M. P. Lavalley [et al.] // Osteoarthr Cartilage. - 2008. - № 16. - P. 897–902.

177. Connell, S. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties / S. McConnell, P. Kolopack, A. M. Davis / Arthritis Care & Research. - 2001. - Vol. 45 (№5). – P. 453-461.

178. Cooles, F. A. Pathophysiology of rheumatoid arthritis / F. A. Cooles, J. D. Isaacs // Curr Opin Rheumatol. - 2011. - Vol. 23. - P. 233-240.

179. Correlates of subchondral BMD: a crosssectional study / D. Dore, S. Quinn, C. Dinc [et al.] // J Bone Miner Res. - 2009. -V. 24, № 12. - P. 2007–2015.

180. Cowland, J. B. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans / J. B. Cowland, N. Borregaard // Genomics. - 1997. - Vol. 45, № 1. - P. 17–23.

181. Creamer, P. Osteoarthritis / P. Creamer, M. C. Hochberg // Lancet. - 1997. - Vol. 350. - P. 503-508.

182. Critical role of PBEF expression in pulmonary cell inflammation and permeability / P. Liu, H. Li, J. Cepeda [et al.] // *Cell Biol Int.* - 2009. - Vol. 33. - P. 19-30.

183. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis / M. Gosset, F. Berenbaum, C. Salvat [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.* - 2008. - Vol. 58, № 5. - P. 1399–1409.

184. Crystal Structure of Visfatin/Pre-B Cell Colony-enhancing Factor 1/Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, Free and in Complex with the Anti-cancer Agent FK-866 / M.-K. Kim, J. H. Lee, H. Kim [et al.] // *J. Mol Biol.* - 2006. – Vol. 362, № 1. – P. 66-77.

185. Cutolo, M. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction / M. Cutolo, R. H. Straub. // *Autoimmun Rev.* - 2008. - № 7. - P. 223 – 228.

186. Cutolo, M. Neuroendocrine-immune interactions in synovitis / M. Cutolo, R. H. Straub, J. W. Bijlsma. // *Nat Clin Pract Rheumatol.* - 2007. - № 3. - P. 627 – 634.

187. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids / T. Ushiyama, T. Chano, K. Inoue [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – V. 62.- P. 108–112.

188. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future / E. T. Andreakos, B. M. Foxwell, F. M. Brennan [et al.] // *Cytokine Growth Factor.* - 2002. - Rev. 13. - P. 299–313.

189. Daridon, C. Anticytokine therapy impacting on B cells in autoimmune diseases / C. Daridon, G. R. Burmester, T. Dörner. // *Curr Opin Rheumatol.* - 2009. - № 21. - P. 205 – 210.

190. Decreased Expression of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Methotrexate / E. J. Fox,

J. S. Leeder, S. Q. Ye, M. L. Becker // J Rheumatol. - 2013. - Vol. 40. - P. 741-742.

191. Depotspecific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome./ B. L. Wajchenberg, D. Giannella-Neto, M. E. da Silva [et al.] // Horm. Metab. Res. - 2002. - № 34. - P. 616-621.

192. Determination of Adipocytokine in Synovial Fluid of Osteoarthritis Patients / J. C. Fontova, Hospital Parc Taulí, Sabadell. // URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01993342>.

193. Development of bone marrow lesions is associated with adverse effects on knee cartilage while resolution is associated with improvement - a potential target for prevention of knee osteoarthritis: a longitudinal study / M. Davies-Tuck, A. E. Wluka, A. Forbes [et al.] // Arthritis Res Ther. - 2010. - 12:R10.

194. Dexamethasone-induced expression of the glucocorticoid response gene lipocalin 2 in chondrocytes / H. C. Owen, S. J. Roberts, S. F. Ahmed, C. Farquharson // American Journal of Physiology. - 2008. - Vol. 294, № 6. - P. 1023-1034.

195. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production / N. Presle, P. Pottier, H. Dumond // Osteoarthritis Cartilage. - 2006. - Vol. 14. - P. 690-695.

196. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism / T. Simopoulou, K. N. Malizos, D. Iliopoulos [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. - 2007. - Vol. 15. - P. 872-883.

197. Diminished production of monocyte proinflammatory cytokines during human immunodeficiency virus viremia is mediated by type I interferons

/ J. C. Tilton, A. J. Johnson, M. R. Luskin [et al.] // J Virol. - 2006. - Vol. 80. - P. 11486-11497.

198. Disrupted brain-immune system-joint communication during experimental arthritis / Rey A. Del, C. Wolff, J. Wildmann [et al.] // Arthritis Rheum/ - 2008/ - Vol. 58. - P. 3090 – 3099.

199. Diurnal rhythm of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt/visfatin/PBEF): impact of sleep loss and relation to glucose metabolism / C. Benedict, A. Shostak, T. Lange [at al.]// J Clin Endocrinol Metab. - 2012. – V. 97 (2). – P. 218-222.

200. Dominant-negative p53 mutations in rheumatoid arthritis / Han Z, Boyle DL, Shi Y [et al.] // Arthritis Rheum. - 1999. -Vol. 42. - P. 1088–1092.

201. Dore, D. A pilot study of the reproducibility and validity of measuring knee subchondral bone density in the tibia / D. Dore, C. Ding, G. Jones // Osteoarthritis Cartilage. - 2008. - № 16. - P. 1539-1544.

202. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin / K. Raza, F. Falciani, S. J. Curnow [et al.] // Arthritis Res Ther. - 2005. - № 7.- P. 784 – 795.

203. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium / F. Humby, M. Bombardieri, A. Manzo [et al.] //PLoS Med. - 2009. - № 6. - e.1.

204. Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients / D. A. de Luis, R. Conde, M. Gonzalez-Sagrado [et al.] // Nutr. Hosp. - 2010. - Vol. 25. - № 2. - P. 275-279.

205. Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, doubleblind, placebo-controlled trial / C. Cooper, J. Y. Reginster, R. Chapurlat [et al.] // Current Medical Research & Opinion. - 2012. - Vol. 28, № 2. - P. 231 - 239.

206. Efficiency of avocado and soya unsaponifiables and antibodies to oxidized low density lipoprotein level in osteoarthritis patients / B. Zavodovsky, E. Budkova, I. Doronina [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol.70. – Suppl.3. – P.701.

207. Ehrlich, G. E. The rise of osteoarthritis / G. E. Ehrlich // *Bull World Health Organ.* - 2003. - №81. - P. 630.

208. Elevated Adiponectin Serum Levels in Women with Systemic Autoimmune Diseases / E. Toussiot, B. Gaugler, M. Bouhaddi [et al.] // *Mediators of Inflammation.* - 2010. - Vol. 2010 - P. 938408.

209. Elevated levels of serum leptin in osteoarthritis patients / B. Zavodovsky, N. Nikitina, I. Zborovskaya [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 381.

210. Embracing novel cytokines in RA – complexity grows as does opportunity / A. J. Hueber, D. L. Asquith, I. B. McInnes, A. M. Miller // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* – 2010. - №24. – P. 479–487.

211. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: determinant of susceptibility to end-organ damage and therapeutic response / P. Ochodnický, S. Vettoretti, R. H. Henning [et al.] // *J Nephrol.* - 2006. - Vol. 19, № 3. - P. 246–258.

212. Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis / S. L. Jongbloed, M. C. Lebre, A. R. Fraser [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2006. - № 8. - P. 15.

213. *Eular Compendium on Rheumatic Disease* / Ed. JWW Bijsma: BMJ, 2009. - 824 p.

214. Evans, L. Investigating the role of Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) in cartilage catabolism / L. Evans // 2013. - <http://orca-mwe.cf.ac.uk/58335/1/2014evanslaphd.pdf>.

215. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis / H. Dumond, N. Presle, B. Terlain [et al.] / *Arthritis and Rheumatism*. - 2003. - Vol. 48, № 11. - P. 3118–3129.

216. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis / T. H. Chen, L. Chen, M. S. Hsieh [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006. -Vol. 1762, № 8. - P. 711–718.

217. Evidence for familial aggregation of hand, Hip, and spine but not knee osteoarthritis in siblings with multiple joint involvement: the GARP study / N. Riyazi, I. Meulenbelt, H. M. Kroon [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2005. - Vol. 64. - P. 438–443.

218. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes / J. Conde, R. Gomez, G. Bianco [at al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2011. - Vol. 70. - № 3. - P. 551–559.

219. Experimental models of osteoarthritis: usefulness in the development of disease modifying osteoarthritis drugs/agents / J-P. Pelletier, C. Boileau, R. D. Altman [et al.] // *Future Medicine, London*. - 2010. - Vol. 7, № 6. - P. 621-634.

220. Extracellular Nampt promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism / Y. Li, Y. Zhang, B. Dorweiler [et al.] // *J Biol Chem*. - 2008. - Vol. 283. - P. 34833-34843.

221. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity / T. Romacho, V. Azcutia, M. Vázquez-Bella [et al.] // *Diabetologia* 2009. - Vol. 52, № 11. - P. 2455-2463.

222. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis / T. M. Griffin, J. L. Huebner, V. B. Kraus, F. Guilak // *Arthritis and Rheumatism*. - 2009. - Vol. 60, № 10. - P. 2935–2944.

223. Fantuzzi, G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy / G. Fantuzzi // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 326-330.

224. Felson, D. T. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention / D. T. Felson, Y. Zhand // *Arthr Reum.* - 1998. - № 41. - P. 1343—1355.

225. Finucane, F. M. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals/ F. M. Finucane, J. Luan, N. J. Wareham [et al.] // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 41. – P. 359–369.

226. Gabay, O. Adipokines in Arthritis: New Kids on the Block / O. Gabay, F. Berenbaum // *Current Rheumatology Reviews.* - 2009. - № 5. - P. 226-232.

227. Gabay, C. The biological and clinical importance of the ‘new generation’ cytokines in rheumatic diseases / C. Gabay, I. B. Mc. Innes // *Arthritis Res Ther.* - 2009. - № 11. - P.230.

228. Garnero P. Biomarkers in osteoarthritis / P. Garnero, P. D. Delmas // *Curr Opin Rheumatol.* - 2003. - № 15. - P. 641-646.

229. Garten, A. Nampt: Linking NAD biology, metabolism, and cancer / A. Garten // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 130–138.

230. Genetic and environmental determinants for disease risk in subsets of rheumatoid arthritis defined by the anticitrullinated protein/peptide antibody fine specificity profile / K. Lundberg, C. Bengtsson, N. Kharlamova [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2013.- Vol. 72, № 5. - P. 652-658.

231. 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.

232. 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.

233. Gierut, A. Innate immunity and rheumatoid arthritis / A. Gierut, H. Perlman, R. M. Pope // Rheum Dis Clin North Am. - 2010. - Vol. 36. - P. 271-296.

234. Glucosamine sulfate reduces the prostaglandin E(2) production in osteoarthritic chondrocytes through inhibition of microsomal PGE synthase-1 / M. Kapoor, F. Mineau, H. Fahmi [et al.] // J. Rheumatol. - 2012. - Vol. 39, № 3. - P. 635-644.

235. Gosset, M. Visfatin/nampt signaling pathways in articular chondrocytes: Implication of the insulin receptor and nampt activity / M. Gosset, F. Berenbaum / Osteoarthritis and Cartilage. 2010.- V. 18 (2). P. 245-256.

236. Grazio, S. Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis / S. Grazio, D. Balen // Lijec. Vjesn. – 2009. – Vol. 131, № 1. – P. 22 – 26.

237. Griffin, T. M. Why is obesity associated with osteoarthritis? Insights from mouse models of obesity / T. M. Griffin, F. Guilak // Biorheology. - 2008. - Vol. 45. - P. 387–398.

238. Gruber, J. The mitochondrial free radical theory of ageing – Where do we stand? / J. Gruber, S. Schaffer, B. Halliwell //Frontiers in Bioscience. - 2008. - Vol. 13. - P. 6554-6579.

239. Harris Jr, E. D. Kelley's Textbook of Rheumatology. In 2 v. / Edited by E. D. Harris Jr, R. C. Budd, G. S. Firestein [et al.] - 7 ed. - Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. – Vol. 1-2.

240. Heruth, D. P. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Rheumatoid Arthritis / D. P. Heruth, L. Q. Zhang, S. Q. Ye // J Bioanal Biomed. - 2011. - Vol. 3. - P. 76-80.

241. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study / M. C. Nevitt, Y. Zhang, M. K. Javaid [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2010. - Vol. 69, № 1. - P. 163-168.

242. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis / S. Eyre, J. Bowes, D. Diogo [et al.] // *Nature Genetics.* - 2012. - Vol. 44. - P. 1336-1340.

243. High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, J. Llorca, M. T. Garcia-Unzueta, C. Gonzalez-Juanatey // *Clin Exper Rheumatol.* - 2008. - Vol. 26. - P. 596-603.

244. Histological assessment of cartilage repair: A report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS) / P. Mainil-Varlet, T. Aigner, M. Brittberg [et al.] // *J Bone J Surg Am.* - 2003. - Vol. 85, № 2. - P. 45-57.

245. Honsawek, S. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity / S. Honsawek, M. Chayanupatkul // *Archives of Medical Research.* - 2010. - Vol. 41, № 8. - P. 593-598.

246. Hotamisligil, G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargil, B. M. Spiegelman // *Science.* - 1993. - Vol. 259. - P. 87-91.

247. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00435084>

248. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=536330&version=HealthProfessional&protocolsearchid=6958502>

249. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=536333&version=HealthProfessional&protocolsearchid=6958502>

250. <http://www.provisor.com.ua/archive/2013/N03/artrit-2-prichiny-revmatoidnogo-artrita.php>

251. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin21-157 / V. Berg, B. Sveinbjornsson, S. Bendiksen [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. - 2010. - Vol. 12, № 6. - article R228.

252. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens / G. J. Nau, J. F. Richmond, A. Schlesinger [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 2002. - Vol. 99. - P. 1503–1508.

253. Hypoxic induction of human visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1 / S. K. Bae, S. R. Kim, J. G. Kim [et al.] // *FEBS Lett*. - 2006. - Vol. 580. - P. 4105–4113.

254. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells / L. Yang, D. E. Anderson, C. Baecher-Allan [et al.] // *Nature*. – 2008. – V. 454. – P. 350–352.

255. IL-23 induces receptor activator of NF-kappaB ligand expression on CD4⁺ T cells and promotes osteoclastogenesis in an autoimmune arthritis model / J. H. Ju, M. L. Cho, Y. M. Moon [et al.] // *J Immunol*. – 2008. – V. 181. – P. 1507–1518.

256. IL-23 promotes osteoclast formation by up-regulation of receptor activator of NF-kappaB (RANK) expression in myeloid precursor cells / L. Chen, X. Q. Wei, B. Evans [et al.] // *Eur J Immunol*. – 2008. – V. 38. - P. 2845–2854.

257. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells / D. Xu, H. R. Jiang, P. Kewin [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2008. - Vol. 105. - P. 10913 – 10918.

258. *Insights and Perspectives in Rheumatology* / Edited by Dr. Andrew Harrison / Publisher In Tech. – 2012. - 274 p.

259. In vivo bone-specific EphB4 overexpression in mice protects both subchondral bone and cartilage during osteoarthritis. / G. Valverde-Franco, J-

P. Pelletier, H. Fahmi [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2012. - Vol. 64, № 11. - P. 3614-3625.

260. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization / T. B. Dahl, A. Yndestad, M. Skjelland [et al.] // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 972–980.

261. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue / P. G. Mc. Ternan, C. L. Mc. Ternan, R. Chetty [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012. - Vol. 87, № 5, P. 2407–2410.

262. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis / W. P. Chen, J. P. Bao, J. Feng [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* - 2010. - Vol. 48. - P. 1141-1145.

263. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis / Y. Duan, D. Hao, M. Li [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2012. - Vol. 32, № 4. - P. 985-990.

264. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation / L. R. Devireddy, J. G. Teodoro, F. A. Richard, M. R. Green // *Science.* - 2001. - Vol. 293, № 5531. - P. 829–834.

265. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / J. S. Yudkin, M. Kumari, S. E. Humphries, V. Mohammed-Ali // *Atherosclerosis.* - 2000. - Vol. 148. - P. 209–214.

266. Intraarticular gene transfer of thrombospondin-1 suppresses the disease progression of experimental osteoarthritis / Hsieh JL, Shen PC, Shiau AL [et al.] // *J Orthop Res.* - 2010. - Vol. 28. - P. 1300-1306.

267. Intracellular NAD levels regulate tumor necrosis factor protein synthesis in a sirtuin-dependent manner / F. Gool, M. Gallí, C. Gueydan [et al.] // *Nat Med.* - 2009. - Vol. 15. - P. 206-210.

268. Iqbal, J. TNF regulates cellular NAD⁺ metabolism in primary macrophages / J. Iqbal, M. Zaidi // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2006. - Vol. 342.- P. 1312–1318.
269. Isaacs, J. D. Therapeutic T-cell manipulation in rheumatoid arthritis: past, present and future / J. D. Isaacs // *Rheumatology.* - 2008. - Vol. 47. - P. 1461-1468.
270. Kadowaki, T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocrine Reviews.* - 2005. -Vol. 26, № 3. - P. 439–451.
271. Kalichman, L. Hand osteoarthritis: an epidemiological perspective / L. Kalichman, G. Hernandez-Molina // *Semin Arthritis Rheum.* - 2010. -Vol. 39, № 6. - P. 465—476.
272. Kellgren, J. H. Radiological assessment of osteoarthritis / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence. // *Ann Rheum Dis.* - 1957. - Vol. 16. - P. 494-501.
273. Kershaw, E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E. E. Kershaw, J. S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - № 89. - P. 2548- 2556.
274. Kershaw, E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E. E. Kershaw, J. S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 89, № 6. - P. 2548-2556.
275. Klareskog, L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis / L. Klareskog, J. Rönnelid, K. Lundberg [et al] // *Annu Rev Immunol.* - 2008. - № 26, -P. 651 – 675.
276. Klareskog, L. Rheumatoid arthritis / L. Klareskog, A. I. Catrina, S. Paget // *Lancet* 2009. - Vol. 373. - P. 659 – 672.
277. Klippel, J.H., *Primer on Rheumatic Diseases* / Klippel, J.H., Stone, J.H., Crofford, L.J. & White, P.A. (13th ed.). - New York: Springer, 2008. - 742 p.

278. Kuttner, K. Osteoarthritic disorders. Rosemont. / K. Kuttner, V. M. Goldberg // *Am Acad Orthopaedic Surg.* - 1995. - Vol. 3 - P. 452—453.

279. Lequesne, MG. The Algofunctional Indices for Hip and Knee Osteoarthritis / *Journal of Rheumatology.* – 1997. – Vol. 24 (№ 4). – P. 779–81.

280. Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women / M. Zeman, R. Jirak, M. Jachymova [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* - 2009. - Vol. 30, № 3. - P. 387-395.

281. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans / D. Friebe, M. Neef, J. Kratzsch [et al.] // *Diabetologia.* - 2011. - Vol. 54, № 5. - P. 1200–1211.

282. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression / M. S. Mutabaruka, M. A. Aissa, A. Delalandre [et al.] // *Arthritis Research & Therapy.* -2010. - Vol. 12, № 1. - R20.

283. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin / C. A. Curat, V. Wegner, C. Sengenès [et al.] // *Diabetologia.* - 2006. - Vol. 49, № 4. - P. 744–747.

284. Magliano, M. Review Obesity and arthritis / M. Magliano // *Menopause International.* - 2008. - № 14. - P. 149—154.

285. Maini, R. N. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis // *Internal. Zeitschrift fur arztliche Fortbildung,* 1994. - № 23. - P. 59-63.

286. Majka D. S. Duration of preclinical rheumatoid arthritis related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis / D. S. Majka, K. D. Deane, L. A. Parrish [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2008. - № 67. - P. 801 – 807.

287. Malnick, S. D. The medical consequences of obesity / S. D. Malnick, H. Knobler / Q J Med. - 2006. - № 99. - P. 565—579.

288. Matsuzawa, Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease / Y. Matsuzawa // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. - 2006. - Vol. 3, № 1. - P. 35–42.

289. Mattu, H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease / H. S. Mattu, H. S. Randeve // J Endocrinol. - 2013. - Vol. 216, № 1. - P. 17-36.

290. Messier, S. P. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management / S. P. Messier // Rheum Dis Clin North Am. - 2008. - Vol. 34. - P. 713-729.

291. Metabolic signatures associated with a NAD synthesis inhibitor-induced tumor apoptosis identified by ¹H-decoupled-³¹P magnetic resonance spectroscopy / M. Muruganandham, A. A. Alfieri, C. Matei [et al.] / Clin Cancer Res. - 2005. - Vol. 11. - P. 3503–3513.

292. Millward-Sadler, S. J. Integrin-independent signal cascades in chondrocyte mechanotransduction / S. J. Millward-Sadler, D. M. Salter // Ann Biomed Eng. - 2004. - № 32. - P. 435—446.

293. Mitochondrial respiratory function decline in aging and life-span extension by caloric restriction / S.-B. Wu, Y.-T. Wu, C.-H. Wang [et al.]; Editors: S. Bondy, K. Maiese // Aging and Age-Related Disorders. - Edition: First edition, Chapter: 7. - New York, NY, USA: Humana Press, Springer Science Business Media, 2010. - P. 129-148.

294. Mohammed, F. F. Metalloproteinases, inflammation, and rheumatoid arthritis / F. F. Mohammed, D. S. Smookler, R. Khokha // Ann Rheum Dis. - 2003. - Vol. 62: - P. 243–247.

295. 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. 27–141.

296. Moschen, A. R. Pre-B Cell Colony Enhancing Factor/ NAMPT/Visfatin in Inflammation and Obesity-Related Disorders / A. R. Moschen, R. R. Gerner, H. Tilg // Curr Pharm Des. - 2010. - Vol. 16. - P. 1913-1920.

297. Murphy, G. What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? / G. Murphy, M. H. Lee // Ann Rheum Dis. - 2005. - Vol. 64. - P. 44-47.

298. Mutations of the p53 tumour suppressor gene in erosive rheumatoid synovial tissue / T. Rème, A. Travaglio, E. Gueydon [et al.] // Clin Exp Immunol. - 1998. - Vol. 111. - P. 353–358.

299. Nampt secreted from cardiomyocytes promotes development of cardiac hypertrophy and adverse ventricular remodeling / V. B. Pillai, N. R. Sundaresan, G. Kim [] // American Journal of Physiology. - Heart and Circulatory Physiology. - 2013. - Vol. 304. - P. 415-426.

300. 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.] // Cell Metab. - 2007. - № 6. - P. 363–375.

301. New insights in synovial angiogenesis / Z. Szekanecz, T. Besenyei, G. Paragh, A. E. Koch // Joint Bone Spine. – 2010. – Vol. 77. – P. 13–19.

302. New players in cytokine control of HIV infection / M. Alfano, A. Crotti, E. Vicenzi, G. Poli // Curr HIV/AIDS Rep. - 2008. - № 5. - P. 27-32.

303. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Is Required for the Calorie Restriction-Mediated Improvements in Oxidative Stress, Mitochondrial Biogenesis, and Metabolic Adaptation / J. Song, S.-F. Ke, C.-C. Zhou // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. - 2013. - Vol. 10. - P. 1093.

304. Nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin expression by inflammatory monocytes mediates arthritis pathogenesis / J. Pr  sumey, G. Courties, P. Louis-Plence [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2013. - Vol. 72. - P. 1717-1724.

305. Noss, E. H. The role and therapeutic implications of fibroblast-like synoviocytes in inflammation and cartilage erosion in rheumatoid arthritis / E. H. Noss, M. B. Brenner // *Immunol. Rev.* – 2008. - Vol. 223. – P. 252–270.

306. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation / R. Adya, B. K. Tan, J. Chen, H. S. Randeva // *Diabetes Care.* 2008. - Vol. 31. - P. 758-760.

307. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up / M. Grotle, K. B. Hagen, B. Natvig [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* - 2008. - № 9. - P. 132—137.

308. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted / P. Pottie, N. Presle, B. Terlain [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2006. - № 65. - P. 1403—1405.

309. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, Mc. D. Cann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 112, № 12. - P. 1796-1808.

310. Oh, D. K. Adiponectin in health and disease / D. K. Oh, T. Ciaraldi, R. R. Henry // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* - 2007. - Vol. 9, № 3. - P. 282–289.

311. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity / C. M. De S. Batista, R. Z. Yang, M. J. Lee [et al.] // *Diabetes.* 2007. - Vol. 56, № 6. - P. 1655–1661.

312. Pelletier, J. P. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets / J. P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, S. B. Abramson // *Arthr Rheum* 2001. - № 44, P. 1237—1247.

313. Pelletier, J. P. Osteoarthritis: from molecule to man / J. P. Pelletier, J. Martel-Pelletier // *Arthritis Res* 2002. - № 4. - P. 13—19.

314. Perlman, H. The synovial lining micromass system: toward rheumatoid arthritis in a dish? / H. Perlman, R. M. Pope // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 643–646.

315. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD / N. Busso, M. Karababa, M. Nobile [et al.] // *PLoS One.* - 2008. - Vol. 3, № 5. - :e2267.

316. Pincus, T. Mortality in rheumatoid arthritis / T. Pincus, F. Callahan // *Bull. Rheumat. Dis.* - 1992. – Vol. 4 - № 41. - P.1-7.

317. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans / J. Berndt, N. Klöting, S. Kralisch // *Diabetes.* - 2005. - Vol. 54, № 10. - P. 2911-2916.

318. Plasmacytoid dendritic cells regulate breach of self-tolerance in autoimmune arthritis / S. L. Jongbloed, R. A. Benson, M. B. Nickdel [et al.] // *J Immunol.* - 2009. - Vol. 182.- P. 963 – 968.

319. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis / R. Adya, B. K. Tan, J. Chen, H. S. Randeva // *Atherosclerosis.* - 2009. -Vol. 205. - P. 113-119.

320. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease / A. R. Moschen, S. Geiger, R. Gerner [et al.] // *Mutat Res.* - 2010. - Vol. 690, № 1–2. - P. 95–101.

321. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis / S. H. Jia, Y. Li, J. Parodo [et al.] // *J Clin Invest.* - 2004. - Vol. 113. - P. 1318–1327.

322. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities / F. Brentano, O. Schorr, C. Ospelt [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2007. - № 56. - P. 2829–2839.

323. Pre-B-cell colony enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis / A. Rongvaux, R. J. Shea, M. H. Mulks [et al.] // *Eur J Immunol.* - 2002. - Vol. 32. - P. 3225–3234.

324. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury / S. Q. Ye, B. A. Simon, J. P. Maloney [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2005. - Vol. 171. - P. 361–370.

325. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy / P. Dieppe, J. Cuchnaghan, P. Young, J. Kirwan // *Ann Rheum Dis.* - 1993. - Vol. 52. - P. 557–563.

326. Prevalence and risk factors for joint pain among men and women in the West of Scotland Twenty-07 study / J. Adamson, S. Ebrahim, P. Dieppe [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2006. - Vol. 65. - P. 520—524.

327. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies / J. N. Belo, M. Y. Berger, M. Reijman [et al.] // *Arthr Rheum/* - 2007. - Vol. 57, № 1. - P. 13–16.

328. Quadriceps strength and the risk for cartilage loss and symptom progression of knee osteoarthritis / S. Amin, K. Baker, J. Niu [] // *Arthritis Rheum.* - 2009. - Vol. 60. - P. 189-198.

329. Radiologic Assessment of AgeRelated Knee Joint Space Changes in Women: A 4Year Longitudinal Study / D. Gensburger, M. Arlot, R. E. Sornay [et al.] // *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* - 2009. - Vol. 61, № 3. - P. 336 - 343.

330. Reading radiographs in chronological order, in pairs or as single films has important implications for the discriminative power of rheumatoid arthritis clinical trials / D. Van Der Heijde, A. Boonen, M. Boers // *Rheumatology (Oxford)* - 1999. - Vol. 38. - P. 1213-1220.

331. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue / N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi [et al.] // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107, № 5. - P. 671-674.

332. Reconstructing eukaryotic NAD metabolism / A. Rongvaux, F. Andris, F. Van Gool, O. Leo // *Bioessays*. - 2003. - Vol. 25. - P. 683–690.

333. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium / Y. Yamanishi, D. L. Boyle, S. Rosengren [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2002. - Vol. 99. - P. 10025–10030.

334. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / M. A. Nowell, P. J. Richards, C. A. Fielding [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2006. - Vol. 54. - P. 2084–2095.

335. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study / Y. Wang, J. A. Simpson, A. E. Wluka [et al.] // *Arthrit Res Ther*. - 2009. - Vol. 11, № 2. - P. 31.

336. Relationship between low bone mineral density and varus deformity in postmenopausal women with knee osteoarthritis / Y. Akamatsu, N. Mitsugi, N. Taki [et al.] // *J Rheumatol*. - 2009. - Vol. 36, № 3/ - P. 592–?.

337. Reproductive history, hormonal factors and the incidence of hip and knee replacement for osteoarthritis in middle-aged women / B. Liu, A. Balkwil, C. Cooper [et al.] // *Ann Rheumat Dis*. - 2009. - Vol. 68. - P. 1155—1170.

338. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. / J. L. Fargnoli, Q. Sun, Q. Olenczuk [] // *Eur. J. Endocrinol*. - 2010. - Vol. 162, № 2. - P. 281-28.

339. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of

inflammation, insulin resistance, and endothelial function. / J. L. Fargnoli, Q. Sun, D. Olenczuk [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* - 2010. - Vol. 162, № 2. - P. 281-228.

340. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro / J. H. Lee, T. Ort, K. Ma [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2009. - Vol. 17, № 5. - P. 613–620.

341. Retraction to visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] // *Science.* - 2007. - Vol. 318, № 5850. - P. 565-570.

342. Revollo, J. R. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals / J. R. Revollo, A. A. Grimm, S. Imai // *Curr Opin Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 23. - P. 164–170.

343. Revollo, J. R. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells / J. R. Revollo, A. A. Grimm, S. Imai [et al.] // *J Biol Chem.* - 2004. - Vol. 279. - P. 50754-50763.

344. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts / E. Neumann, S. Lefe`, B. Zimmermann [et al.] // *Trends in Molecular Medicine.* – 2010. - Vol. 16 (10). - P 458-468.

345. Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP- dendritic cells with distinct cytokine profiles / M. C. Lebre, S. L. Jongbloed, S. W. Tas [et al.] // *Am J Pathol.* - 2008. - Vol. 172. - P. 940 – 950.

346. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis / M. Blagojevic, C. Jinks, A. Jeffery, K. P. Jordan // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2010. - Vol. 18, № 1. - P. 24-33.

347. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis / C. Cooper, S. Snow, Mc. T. E. Alindon [et al.] // *Arthrit Rheum.* - 2000.- Vol. 43. - P. 995—1000.

348. Risk of sick leave and disability pension in working-age women and men with knee osteoarthritis / J. Hubertsson, I. F. Petersson, C. A. Thorstensson, M. Englund // *Ann Rheum Dis.* - 2013. - Vol. 72. - P. 401-405.

349. Role of age, sex, and obesity in the higher prevalence of arthritis among lower socioeconomic groups: a population-based survey / L. Busija, B. Hollingsworth, R. Buchbinder [et al.] // *Arthrit Rheum.* 2007. - Vol. 57. - P. 553—561.

350. Samad, F. Elevated expression of transforming growth factor- β in adipose tissue from obese mice / F. Samad, D. J. Loskutoff // *Mol. Med.* - 1996. - Vol. 2. - P. 568–582.

351. Sandell, L. J. Obesity and osteoarthritis: is leptin the link? / L. J. Sandell // *Arthritis Rheum.* - 2009. - Vol. 60. - P. 2858-2860.

352. Sattar, N. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions / N. Sattar, Mc. I. B. Innes // *Curr Opin Rheumatol.* - 2005. - №17. - P. 286 – 292.

353. Schaefer, A. The expanding world of adipokines - impact of adipokines in rheumatology and immunology / A. Schaefer // *Ann Rheum Dis.* - 2010. - Vol. 69, № 13. - P. 6.

354. Scott, D. L. Rheumatoid arthritis / D. L. Scott, F. Wolfe, T. W. Huizinga // *Lancet.* - 2010. - Vol. 376. - P. 1094-1108.

355. Senolt L., Pavelka K., Housa D. et al. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. // *Cytokine.* 2006. Vol. 35. - № 5-6. - P. 247-252.

356. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases / R. Vallon, F. Freuler, N. Desta-Tsedu et al. // *Journal of Immunology.* - 2001. - Vol. 166, № 4. - P. 2801–2807.

357. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans / M. Degawa-Yamauchi, J. E. Bovenkerk, B. E. Juliar [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2003. - Vol. 88, № 11. - P. 5452–5455.

358. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol / H. Jin, B. Jiang, J. Tang [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. - 2008. - Vol. 79. - P. 412–418.

359. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease / M. I. Yilmaz, M. Saglam, J. J. Carrero [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2008. - Vol. 23, № 3. - P. 959–965.

360. Sharma, L. Osteoarthritis: a companion to Rheumatology / L. Sharma, F. Berenbaum // 1st Ed. Mosby Inc., an affiliate of Elsevier Inc.- 2007 - 279 p.

361. Significance of adiponectin determination in osteoarthritis patients / A. Pavlova, B. Zavodovsky, N. Nikitina [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 703.

362. Significance of serum resistin determination in patients with osteoarthritis / B. Zavodovsky, D. Popov, L. Seewordova [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 381.

363. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis / M. J. H. de Hair, R. B. M. Landewé, M. G. H. van de Sande [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2013. - Vol. 72. - P. 1654-1658.

364. Sobel, B. E. Altered fibrinolysis and platelet function in the development of vascular complications of diabetes / B. E. Sobel // Curr. Opin. Endocrin. Diab. 1996. - Vol. 3. - P. 355–360.

365. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium / G. S. Firestein, F. Echeverri, M. Yeo [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. - 1997/ - Vol. 94. - P. 10895–10900.

366. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids / V. Wittamer, J. D. Franssen, M. Vulcano [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. 2003. - Vol. 198, № 7. - P. 977–985.

367. Spector T.D., Hart, D.J. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity / D. J. Hart, D. V. Doyle // *Ann Rheum Dis*. - 1994. - № 53. - P. 565—568.

368. Steppan, C. M. Resistin and obesity-associated insulin resistance / C. M. Steppan, M. A. Lazar // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. - 2002. - Vol. 13, № 1. - P. 18–23.

369. Stofkova, A. Resistin and visfatin: Regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity / A. Stofkova // *Endocrine Regulations*. - 2010. - Vol. 44. - P. 35–36.

370. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with, and predict subchondral bone attrition longitudinally: the MOST study / F. W. Roemer, T. Neogi, M. C. Nevitt [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage* / - 2010. - Vol. 18, № 1. - P. 47–53.

371. Suppression of leukocyte infiltration and cartilage degradation by selective inhibition of pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase: Apo866-mediated therapy in human fibroblasts and murine collagen-induced arthritis / L. Evans, A. S. Williams, A. J. Hayes [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2011. - Vol. 63, № 7. - P. 1866-1877.

372. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints / S. Lefevre, A. Knedla, C. Tennie [et al.] // *Nat Med*. – 2009. – V. 15. – P. 1414—1420.

373. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. M. D. Smith, S. Triantafyllou, A. Parker [et al.] / *J Rheumatol*. - 1997. - Vol. 24, № 2. - P. 365–371.

374. Synovial proliferation differentially affects hypoxia in the joint cavities of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients / Y. A. Lee, J. Y. Kim, S. J. Hong [et al.] / Clin Rheumatol. - 2007. - Vol. 26, № 12. - P. 2023-2029.

375. Targojska-Stepniak, B. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis / B. Targojska-Stepniak, M. Dryglewska, M. Majdan // Rheumatol Int. – 2010. –Vol. 30. – P. 731-737.

376. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma / X. O. Yang, B. P. Pappu, R. Nurieva [et al.] // Immunity. – 2008. – V. 28. – P. 29–39.

377. Taylor, P. C. Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis / P. C. Taylor, B. Sivakumar // Curr Opin Rheumatol. - 2005. - № 17. - P. 293 – 298.

378. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences / Nisha J. Manek, D. Hart, T. D. Spector [et al.] // Arthrit Rheum. - 2003. - Vol. 48. - № 4. - P. 1024—1029.

379. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M. C. Hochberg, M. Lethbridge-Cejku, W. W. Jr. Scott [et al.] // J Rheumatol. - 1995. - № 22. - P. 488—493.

380. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment / D. T. Felson, J. Goggins, J. Niu [et al.] // Arthrit Rheum. - 2004. - Vol. 50. - P. 3904—3909.

381. The hydrophobic pocket of 24p3 protein from mouse uterine luminal fluid: fatty acid and retinol binding activity and predicted structural similarity to lipocalins / S. T. Chu, H. J. Lin, H. L. Huang, Y. H. Chen // Journal of Peptide Research. - 1998. - Vol. 52, № 5. - P. 390–397.

382. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study / D. T. Felson, Y. Zhang, M. T. Hannan [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 1995. - № 38. - P. 1500-1505.

383. The Influence of Anti-TNF Therapy Upon Incidence of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA): Results From the BSR Biologics Register (BSRBR) / L. K. Mercer, J. B. Galloway, M. Lunt [et al.] // *ACR Scientific Meeting.* - 2009. - P. 2062.

384. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype / I. R. Klein-Wieringa, M. Kloppenburg, Y. M. Bastiaansen-Jenniskens [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* - 2011. - Vol. 70, № 5. - P. 851–857.

385. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment / L. Sharma, C. Lou, S. Cahue [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2000. - Vol. 43. - P. 568—575.

386. The NAMPT inhibitor FK866 reverts the damage in spinal cord injury / Emanuela Esposito, Daniela Impellizzeri, Emanuela Mazzon [] // *Journal of Neuroinflammation.* - 2012. - Vol. 9. - № 1. - P. 66-77/

387. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis / M. L. Davies-Tuck, A. E. Wluka, Y. Wang [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2009. - Vol. 68. - P. 904-908.

388. 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.

389. The prevalence of osteoporosis in patients with severe hip and knee osteoarthritis awaiting joint arthroplasty / E. A. Lingard, S. Y. Mitchell, R. M. Francis [et al.] // *Age Ageing.* - 2010. - Vol. 39, № 2. - P. 234–238.

390. The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: a prospective study /

R. Klaasen, R. M. Thurlings, C. A. Wijbrandts [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2009. - № 60. - P. 3217 – 3224.

391. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women / C. C. Chen, T. C. Li, C. S. Liu [et al.] // *Metabolism.* - 2007. - Vol. 56, № 9. - P. 1216–1220.

392. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids / Y. C. Chang, T. J. Chang, W. J. Lee, L. M. Chuang // *Metab Clin Exp.* - 2010. - Vol. 59, № 1. – P. 93-99.

393. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin / D. G. Haider, G. Schaller, S. Kapiotis [et al.] // *Diabetologia.* - 2006. - Vol. 49. - P. 1909–1914.

394. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair / F. Guilak, B. Fermor, F. J. Keefe [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* - 2004. - № 423. - P. 17—26.

395. Tilg, H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A. R. Moschen // *Nat Rev Immunol.* - 2006. - № 6.- P. 772–783.

396. Toll-like receptor 2/6 stimulation promotes angiogenesis via GM-CSF as a potential strategy for immune defense and tissue regeneration / K. Grote, H. Schuett, G. Salguero [et al.] // *Blood.* - 2010. - Vol. 115, № 12. – P. 2543-2552.

397. Toussiot, E. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases / E. Toussiot, G. Streit, D. Wendling // *Curr Med Chem.* - 2007. - Vol. 14, №10. - P. 1095 – 1100.

398. Trabecular morphometry by fractal signature analysis is a novel marker of osteoarthritis progression / V. B. Kraus, S. Feng, S. Wang [et al.] // *Arthr Rheum* 2009. - Vol. 60. № 12. - P. 3711–3722.

399. Transcriptome analysis of monocyte-HIV interactions / R. V. Bergh, E. Florence, E. Vlieghe и // *Retrovirology*. - 2010. - № 7 - P. 53-55.

400. Tukker, A. Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability / A. Tukker, T. L. S. Visscher, H. S. J. Picavet // *Public Health Nutr* 2007. - Vol. 12, № 3. - P.359—368.

401. Tumour necrosis factor alpha blockade impairs dendritic cell survival and function in rheumatoid arthritis / H. M. Baldwin, T. Ito-Ihara, J. D. Isaacs [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2010. - Vol. 69. - P. 1200 – 1207.

402. Type II collagen markers in osteoarthritis: what do they indicate? / Y. Henrotin, S. Addison, V. Kraus, M. Deberg // *Curr Opin Rheum*. - 2007. – Vol. 19 (№ 5). – P. 444-450.

403. Van den Berg, WB. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis / W. B. Van den Berg, P. Miossec. // *Nat Rev Rheumatol*. - 2009. - № 5. - P. 549 – 553.

404. Van der Bijl A. E. Infliximab and Methotrexate as Induction Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis / A. E. Van der Bijl., Y. P. M. Goekoop-Ruiterman, J. K. de Vries-Bouwstra // *Arthritis rheum*. -2007. - Vol. 56. (№ 7). - P. 2129-2134.

405. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis / L. Šenolt, M. Polanská, M. Filková [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. - Vol. 69, № 7, P. 1410–1411.

406. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children / A. Körner, M. Neef, D. Freibe [et al.] // *International Journal of Obesity*. — 2011. — Vol. 35. — P. 578-586.

407. Veale, D. J. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting / D. J. Veale, U. Fearon // *Best Pract Res Clin Rheumatol*.-2006. - Vol. 20.- P. 941–947.

408. Visceral adipose tissue-derived serpine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity / K. Hida, J. Wada, J. Eguchi [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2005. - Vol. 102, № 30. - P. 10610–10615/
409. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells / S. R. Kim, Y. H. Bae, S. K. Bae [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. - 2008. - Vol. 1783. - P. 886-895.
410. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIF1alpha-dependent mechanism / K. Segawa, A. Fukuhara, N. Hosogai [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2006. - Vol. 349, № 3. - P. 875–882.
411. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis / R. Adya, B. K. Tan, A. Punnett / *Cardiovasc Res*. - 2008. - Vol. 78. - P. 356-365.
412. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease / J. Mu, B. Feng, Z. Ye [et al.] // *J Nephrol*. - 2011. - Vol. 24, № 2. - P. 177–184.
413. Visfatin is released from 3T3-L1 adipocytes via a non-classical pathway / M. Tanaka, M. Nozaki, A. Fukuhara [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2007. - Vol. 359. - P. 194–201.
414. Visfatin is upregulated in type-2 diabetic rats and targets renal cell / Y. S. Kang, H. K. Song, M. H. Lee [et al.] // *Kidney Int*. - 2010. - Vol. 78. - P. 170–181.
415. Visfatin levels and intima-media thicknesses in rheumatic diseases / M. Ozgen, S. S. Koca, K. Aksoy [] // *Clin Rheumatol*. - 2011. - Vol. 30, № 6. - P. 757–763.
416. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 / S. R. Kim, S. K. Bae, K. S. Choi [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2007. - Vol. 357. - P. 150–156.

417. Visfatin stimulates production of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-6 in human vein umbilical endothelial cells / S. W. Liu, S. B. Qiao, J. S. Yuan, D. Q. Liu // *Horm Metab Res.* - 2009. - Vol. 41. - P. 281-286.

418. 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].

419. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence / P. Saddi-Rosa, C. S. Oliveira, F. M. Giuffrida, A. F. Reis [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* - 2010. - P. 2:21.

420. Visfatin, low-grade inflammation and body mass index (BMI) / A. Samara, M. Pfister, B. Marie, S. Visvikis-Siest // *Clin Endocrinol (Oxf).* - 2008. - Vol. 69, № 4. - P. 568-574.

421. Visfatin/nampt in osteoarthritis: a pro-inflammatory Adipokine involved in synovium-cartilage and synoviumbone Communications / M. C. Laiguillon, C. Bougault, M. Gosset [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2013. V. 21. – P. 59 – 62.

422. Visfatin/nampt signaling pathways in articular chondrocytes: Implication of the insulin receptor and nampt activity / M. Gosset, F. Berenbaum, C. Salvat [at al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2010. – V. 18 (2). – P. 245-256.

423. Visfatin/nampt: a potential target for ngf-triggered pain in Osteoarthritis / S. Priam, E. Pecchi, M. Gosset [at al.] // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2010. – Vol. 18. - P. 92.

424. 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.

425. Walder, R.L. Rheumatoid Arthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Primer on Rheumatic Diseases. X Ed. Atlanta, Georgia, 1993. - P. 86-89.

426. Walport, M. J. Immunogenetics of RA and the Arthritis and Rheumatism Council's National Repository / M. J. Walport, W. R. O'Uier, A. J. Silman // Brit. J. Rheumat., 1992. - Vol. 31. - p. 701-705.

427. Weight From Birth to 53 Years: a longitudinal study of the influence on clinical hand osteoarthritis / S. A. Aihie, J. Poole, V. Cox [et al.] // Arthritis Rheum. - 2003. - Vol. 48. - P. 1030—1033.

428. Wenham, C. Y. J. Imaging the painful osteoarthritic knee joint: what have we learned? / C. Y. J. Wenham, P. G. Conaghan // Nat Clin Pract Rheum. - 2009. - Vol. 5, № 3. - P. 149–158.

429. Weyand, C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis / C. Weyand, J. J. Goronzy // Medical Clinics of North America. – 1997. – Vol. 81. – № 1. – P. 29-55.

430. Weyand, C. T-cell-targeted therapies in rheumatoid arthritis / C. Weyand, J. J. Goronzy // Nat Clin Pract Rheumatol. - 2006. - № 2. - P. 201-210.

431. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? / R. Gómez, J. Conde, M. Scotece [et al.] // Nat Rev Rheumatol. - 2011. - Vol. 7, № 9. - P. 528–536.

432. Within-subregion relationship between bone marrow lesions and subsequent cartilage loss in knee osteoarthritis / A. Kothari, A. Guermazi, J. S. Chmiel [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). -2010. - Vol. 62. - P. 198-203.

433. Zhang, L. Q. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Human Diseases / L. Q. Zhang, D. P. Heruth, S. Q. Ye // J Bioanal Biomed. - 2011. - Vol. 3. - P. 13-25.

434. Zhang, Y. Epidemiology of Osteoarthritis / Y. Zhang, J. M. Jordan // Clin Geriatr Med. - 2010. - Vol. 26, № 3. - P. 355—369.