

Взаимосвязь сывороточного чемерина с наличием осложнений и коморбидности у пациенток с ревматоидным артритом

Е.В. Папичев[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, E_papichev@mail.ru

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Л.Е. Сивордова, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2

Резюме

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, которое рассматривается как типовой воспалительный процесс. Чемерин – цитокин жировой ткани, рецепторы к которому были обнаружены на клетках врожденного иммунитета. Изучение взаимосвязи чемерина с осложнениями и коморбидными состояниями при РА может позволить усовершенствовать их диагностику.

Цель. Изучить ассоциации между уровнем сывороточного чемерина и наличием осложнений и коморбидных состояний у пациентов с РА.

Материалы и методы. Обследовано 88 женщин с РА. Проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Методом ИФА исследовался сывороточный уровень чемерина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам, инсулина и С-пептида. Проведена двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Концентрация чемерина составила 463,5 [366–576,5] нг/мл. Концентрация чемерина коррелировала с возрастом ($p = 0,232$; $p = 0,030$), весом ($p = 0,254$; $p = 0,017$) и индексом массы тела (ИМТ) пациенток ($p = 0,212$; $p = 0,047$), не ассоциировалась с классификационными характеристиками РА. Выявлена положительная корреляция концентрации чемерина с числом болезненных суставов (ЧБС) ($p = 0,213$; $p = 0,046$) и вчСРБ ($p = 0,273$; $p = 0,010$). У пациенток с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) концентрация чемерина была повышена (598,0 нг/мл против 479,5 нг/мл, $Z = -2,68$; $p = 0,007$), а при наличии холецистэктомии (ХЭ) в анамнезе – понижена (359,0 нг/мл против 479,0 нг/мл, $Z = 2,02$; $p = 0,043$). Концентрация чемерина обратно коррелировала с уровнем систолического и диастолического артериального давления (АД) ($p = -0,41$, $p < 0,001$ и $p = -0,27$, $p = 0,028$ соответственно).

Выводы. У пациенток с РА концентрация чемерина коррелировала с возрастом, весом, ИМТ, ЧБС и уровнем вчСРБ. Концентрация чемерина повышена при наличии СД2 и понижена при наличии ХЭ в анамнезе. Концентрация чемерина обратно коррелирует с уровнем систолического и диастолического АД.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, чемерин, адипокин, тканевой цитокин, сахарный диабет, холецистэктомия, артериальная гипертензия, коморбидность

Благодарности. Исследование выполнено за счет бюджетных средств ФГБНУ «НИИ КиЭР имени А.Б. Зборовского».

Для цитирования: Папичев ЕВ, Ахвердян ЮР, Полякова ЮВ, Сивордова ЛЕ, Заводовский БВ. Взаимосвязь сывороточного чемерина с наличием осложнений и коморбидности у пациенток с ревматоидным артритом. *Медицинский совет.* 2023;17(21):136–142. <https://doi.org/10.21518/ms2023-398>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of serum chemerin levels with complications and comorbidity in rheumatoid arthritis

Eugene V. Papichev[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, E_papichev@mail.ru

Yuri R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Larissa E. Sivordova, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Boris V. Zavadovsky, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease as well as a typical inflammatory process. Chemerin is a fat tissue cytokine, which specific receptors were discovered on the surface of the innate immune cells. It is of interest to study the association of chemerin with the complications and comorbidity in RA.

Aim. To study the association between serum chemerin levels with complications and comorbidity in rheumatoid arthritis.

Materials and methods. 88 women with RA were enrolled in our study. All patients undergone standard clinical and laboratory examination. Serum chemerin, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), anti-citrullinated protein antibodies, insulin and C-peptide levels were determined using ELISA. X-ray absorptiometry was performed. Statistical analysis was performed using conventional methods with a software package Statistica 10.0.

Results. Median chemerin concentration was 463.5 [366–576.5] ng/mL. Chemerin concentration correlated with the age ($p = 0.232$; $p = 0.030$), weight ($p = 0.254$; $p = 0.017$) and body mass index (BMI) ($p = 0.212$; $p = 0.047$), but wasn't associated with the RA classification criteria. Positive correlation between chemerin concentration and number of painful joints (NPJ) ($p = 0.213$; $p = 0.046$) and hsCRP ($p = 0.273$; $p = 0.010$) was observed. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) had higher chemerin concentration (598.0 ng/mL vs 479.5 ng/mL, $Z = -2.68$; $p = 0.007$) and patients with cholecystectomy in anamnesis had lower (359.0 ng/mL vs 479.0 ng/mL, $Z = 2.02$; $p = 0.043$). Chemerin concentration correlated with systolic and diastolic blood pressure (BP) ($p = -0.41$; $p < 0.001$ and $p = -0.27$; $p = 0.028$, respectively).

Conclusions. Chemerin concentration in women with RA correlates with age, weight, BMI, NPJ and hsCRP. Chemerin concentration in patients with comorbid DM2 was higher and in patients comorbid with cholecystectomy in anamnesis was lower. Chemerin concentration correlates negatively with a systolic and diastolic BP.

Keywords: rheumatoid arthritis, chemerin, adipokine, tissue cytokine, type 2 diabetes mellitus, cholecystectomy, hypertension, comorbidity

Acknowledgements. The study was conducted at the expense of budgeting funds of the Federal State Budgetary Institution – A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology.

For citation: Papichev EV, Akhverdyan YuR, Polyakova YUV, Sivordova LE, Zavodovsky BV. Association of serum chemerin levels with complications and comorbidity in rheumatoid arthritis. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(21):136–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-398>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – самое распространенное аутоиммунное заболевание суставов, которое характеризуется образованием паннуса, костных эрозий, снижением функциональных возможностей и поражением внутренних органов [1]. РА является огромным социальным бременем для систем здравоохранения всего мира, т. к. при распространенности от 3,1 до 100 пациентов на 10 000 человек заболевают преимущественно пациенты работоспособного возраста с частой инвалидизацией [2]. При этом у данных пациентов чаще выявляется рак легкого, лимфомы, сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, инфекции, остеопороз, желудочно-кишечные заболевания и депрессия [3]. Как и в общей популяции, основной причиной смерти у пациентов с РА выступают сердечно-сосудистые заболевания, которые более чем на 50% повышают общий риск смертности в данной группе [4]. Коморбидные заболевания при РА оказывают значительный вклад в ухудшение прогноза, качества жизни и повышение смертности [5]. У пациентов с РА наличие коморбидности ассоциировано с признаками активности заболевания и интенсивности болей [6]. Согласно данным, полученным в клинике Мейо (США), воспалительные заболевания кишечника, СД1 и венозные тромбозы являются коморбидными заболеваниями, предрасполагающими к развитию РА (в 3,8, 1,8 и 3,1 раза соответственно). В свою очередь, у пациентов с РА статистически чаще развиваются сердечно-сосудистые заболевания, венозные тромбозы и обструктивное апноэ сна (в 3,1, 1,8 и 1,4 раза соответственно) [7].

В настоящее время РА рассматривается как модель системного воспалительного процесса [8], а изучение роли и места различных биологически активных молекул при нем позволяет совершенствовать представление о механизме воспалительной реакции [9, 10]. Растет число работ, посвященных изучению взаимосвязи цитокинов, продуцируемых жировой (адипокины), печеночной (гепатокины), мышечной (миокины) и другими тканями с уровнем воспалительной активности и агрессивностью ревматоидного артрита [11, 12]. Так, уровни адипонектина и фетуина-А обратно коррелируют со степенью активности РА, а несфатина-1 и висфатина прямо коррелируют с активностью и агрессивностью заболевания [13–16]. Одним из самых изученных адипокинов является лептин – установлена его роль в развитии инсулинорезистентности, ожирения и сердечно-сосудистых катастроф, при этом есть данные о положительном эффекте введения экзогенного лептина на нормализацию обмена глюкозы и жиров [17–19]. Таким образом, изучение тканевых цитокинов не только позволяет улучшить понимание патогенеза заболеваний, но и может способствовать разработке новых методов терапии.

Относительно недавно был открыт новый гормон жировой ткани чемерин, участвующий в энергетическом гомеостазе и обмене веществ. В экспериментальных работах на *Psammotomys obesus* было продемонстрировано, что ген чемерина экспрессируется преимущественно в печени, жировой ткани и почках, при этом рецептор к чемерину экспрессируется почти исключительно в жировой ткани и легких. У людей сывороточный уровень чемерина коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), уровнем

триглицеридов и артериальным давлением [20]. Он играет роль в ангиогенезе, blastогенезе, миогенезе и участвует в поддержании гомеостаза глюкозы [21–24]. При этом активно обсуждается роль чемерина в воспалительном процессе. Было продемонстрировано, что сывороточный уровень чемерина ассоциируется с уровнем ФНО- α , интерлейкина-1 и С-реактивного белка [25]. На поверхности макрофагов экспрессируется рецептор к чемерину, при взаимодействии с которым происходит хемотаксис незрелых дендритических клеток, что может являться пусковым механизмом воспалительного процесса [26]. Сравнительное изучение концентрации чемерина в системе портальной вены, венах печени и системном кровотоке при ожирении и СД2 показало, что повышение уровня вещества ассоциируется скорее с системным воспалением, чем с ИМТ [27]. Таким образом, изучение уровня чемерина при хронических аутоиммунных заболеваниях может расширить возможности их диагностики и дать дополнительную информацию о механизмах развития данных состояний.

Цель – изучить ассоциации между уровнем сывороточного чемерина и наличием осложнений и коморбидных состояний у пациентов с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 88 женщин с РА, верифицированным на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. Клиническая характеристика пациенток представлена в *табл. 1*. Как видно из таблицы, в исследование были включены женщины работоспособного возраста, с избытком массы тела, большой длительностью и умеренной активностью РА.

Все пациентки были опрошены на вопрос наличия коморбидных заболеваний, наблюдения у смежных специалистов. Среди внесуставных проявлений преобладали ревматические узелки, а среди осложнений – вторичный остеопороз. Большая часть пациенток принимала глюкокортикоиды в низкой дозе. Среди коморбидных состояний преобладали гипертоническая болезнь и узловатый нетоксический зоб.

Всем пациенткам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Дополнительно методом ИФА исследовался сывороточный уровень чемерина с использованием коммерческой тест-системы (Human Chemerin ELISA, Cat. No.: RD191136200R, BioVendor, Чешская Республика), сывороточный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧРБ) (BIOMERICA, Cat. No.: 7033, США), сывороточный уровень антител к циклическим цитруллинированным пептидам (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Cat. No.: ORG 301, ФРГ), сывороточный уровень инсулина и С-пептида (Инсулин-ИФА-БЕСТ, кат. No.: X-4002; С-пептид-ИФА-БЕСТ, кат. No.: X-4001, «Вектор-БЕСТ», РФ). Также всем пациенткам была проведена двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия на аппарате LUNAR DPX GE (США).

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных показателей проверялась методом

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациенток
● **Table 1.** Clinical characteristics of female patients

Показатель	Значение
Возраст, лет, Ме (Q1-Q3)	56,4 [47,5–60,7]
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	27,5 [23,4–61,8]
Длительность РА, лет, Ме (Q1-Q3)	10,0 [4,5–17,0]
Наличие РФ, п (%)	68 (77,3%)
Наличие АЦЦП, п (%)	59 (67%)
Клиническая стадия, п: • очень ранняя, • ранняя, • развернутая, • поздняя	- 12 31 45
Активность болезни по DAS 28, баллы, Ме (Q1-Q3)	3,50 $\pm$ 1,11 (3,27–3,74)
Рентгеновская стадия, п (%): • I • II • III • IV	8 33 43 4
Наличие суставных эрозий, п (%)	69 (78,4%)
Функциональный класс, п (%): • I • II • III • IV	25 55 8 -
Наличие внесуставных проявлений, п (%): • ревматоидные узелки, • генерализованная амиотрофия, • лимфаденопатия, • кожный васкулит	10 (13,4%) 8 (9,1%) 7 (7,9%) 1 (1,37%)
Наличие осложнений РА, п (%): • остеопороз, • ревматическая кахексия, • вторичный остеоартрит, • анемия хронического воспалительного заболевания, • аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	41 (46,6%) 25 (28,4%) 14 (15,9%) 17 (19,3%) 1 (1,37%)
Коморбидные состояния, п (%): • Гипертоническая болезнь, • Ишемическая болезнь сердца, • Ишемический инсульт, • СД2, • Узловой нетоксический зоб, • Состояние после холецистэктомии, • Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	58 (65,9%) 14 (15,9%) 2 (2,3%) 10 (11,4%) 29 (32,9%) 6 (6,8%) 8 (9,1%)
Кумулятивная доза ГК, г, Ме (Q1-Q3)	5 450 [363–13250]
Продолжительность терапии ГК, мес., Ме (Q1-Q3)	30 [10–72]
Число пациенток, принимающих ГК в настоящий момент, п (%)	57 (64,8%)
Доза ГК в настоящий момент, мг, Ме (Q1-Q3)	5,0 [0–8]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ГК – глюкокортикоиды.

Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm \text{Std.Dev.}$ [95% ДИ], ненормальное распределение – Me [Q1–Q3]. Внутригрупповой анализ количественных показателей для нормально распределенных данных проводился с использованием критерия Стьюдента (t), для ненормально распределенных – с использованием U-критерия Манна – Уитни (в связи с тем, что число испытуемых превышает 30 человек, использовалась Z-аппроксимация). Корреляционный анализ ненормально распределенных данных оценивался по критерию Спирмена (ρ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень чемерина составил 463,5 [366–576,5] нг/мл, что выше референсных значений, предложенных фирмой-производителем для женщин в возрасте от 40 до 59 лет (206,4 ± 42,2 нг/мл). Сывороточный уровень чемерина статистически достоверно коррелировал с возрастом ($p = 0,232$; $p = 0,030$), весом ($p = 0,254$; $p = 0,017$) и ИМТ пациенток ($p = 0,212$; $p = 0,047$).

Нами был проведен межгрупповой анализ связи сывороточного уровня чемерина с классификационными показателями РА (табл. 2).

Как видно из табл. 2, сывороточный уровень чемерина не ассоциировался с классификационными характеристиками РА. При этом нами выявлена статистически достоверная положительная корреляция его уровня с числом болезненных суставов ($p = 0,213$; $p = 0,046$) и вЧС-реактивным белком ($p = 0,273$; $p = 0,010$) и близкая к статистически значимой – с числом припухших суставов ($p = 0,210$; $p = 0,051$). Однако с выраженностью болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале, ассоциации не было и даже наблюдалась некоторая, хоть и недостоверная обратная корреляция ($p = -0,073$; $p = 0,501$).

Далее нами был проведен анализ взаимосвязи сывороточного уровня чемерина с наличием осложнений и коморбидных состояний. Данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при наличии у пациенток с СД2 средний уровень чемерина был повышен, а при наличии холецистэктомии в анамнезе – понижен. При этом сывороточный уровень чемерина не коррелировал с уровнем глюкозы ($p = -0,02$; $p = 0,871$), инсулина ($p = -0,10$; $p = 0,369$) и индексом инсулинорезистентности ($p = -0,10$; $p = 0,353$), хотя близкой к статистически значимой была взаимосвязь с уровнем с-пептида ($p = -0,20$; $p = 0,058$). В то же время, несмотря на отсутствие взаимосвязи с гипертонической болезнью, сывороточный уровень чемерина статистически достоверно обратно коррелировал с уровнем систолического и диастолического артериального давления ($p = -0,41$, $p < 0,001$ и $p = -0,27$, $p = 0,028$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным нами данным, у пациенток с РА отмечалось наличие следующих осложнений: остеопороза, остеоартрита, ревматической кахексии и анемии. Среди коморбидных состояний самым частым было

● **Таблица 2.** Межгрупповой анализ взаимосвязи сывороточного уровня чемерина с классификационными показателями ревматоидного артрита

● **Table 2.** Between-group analysis of the relationship between serum cheimerin levels and rheumatoid arthritis classification criteria

	Сывороточный уровень чемерина, нг/мл (Me [Q1–Q3])	Достоверность
Наличие АЦЦП, n (%)		
- АЦЦП-позитивность, 59 (67%) - АЦЦП-негативность 29 (33%)	464,0 [348,0–581,0] 437,0 [374,0–547,0]	Z = -0,435; p = 0,664
Наличие РФ, n (%)		
- РФ-позитивность, 68 (77,3%) - РФ-негативность, 20 (22,7%)	470,5 [363,0–576,5] 458,0 [381,5–577,0]	Z = -0,313; p = 0,754
Клиническая стадия РА, n (%)		
- очень ранняя стадия, 0 - ранняя стадия, 12 (13,6%) - развернутая стадия, 31 (35,2%) - поздняя стадия, 45 (51,1%)	510,5 [430,5–753,0] 432,0 [366,0–528,0] 483,0 [357,0–581,0]	K-W $\chi^2 = 2,61$; p = 0,271
Степень активности РА по DAS28, n (%)		
- ремиссия, 19 (21,6%) - низкая степень, 11 (12,5%) - умеренная, 51 (57,9%) - высокая, 7 (7,9%)	462,0 [360,0–528,0] 497,0 [366,0–631,0] 463,0 [360,0–593,0] 499,0 [383,0–540,0]	K-W $\chi^2 = 0,31$; p = 0,959
Наличие суставных эрозий по рентгенографии и/или УЗИ суставов, n (%)		
- есть эрозии, 69 (78,4%) - нет эрозий, 19 (21,6%)	460,0 [366,0–572,0] 518,0 [360,0–603,0]	Z = -0,690; p = 0,490
Рентгеновская стадия, n (%)		
- I, 8 (9,1%) - II, 34 (38,6%) - III, 42 (47,4%) - IV, 4 (4,5%)	501,0 [379,5–581,0] 498,0 [374,0–591,0] 428,0 [360,0–540,0] 496,5 [452,5–574,0]	K-W $\chi^2 = 3,49$; p = 0,312
Функциональный класс, n (%)		
- I, 25 (28,4%) - II, 55 (62,5%) - III, 8 (9,1%) - IV, 0	497,0 [360,0–603,0] 477,0 [371,0–581,0] 428,0 [324,5–484,5]	K-W $\chi^2 = 0,56$; p = 0,906
Наличие осложнений, n (%)		
- Да, 47 (53,4%) - Нет, 41 (46,6%)	464,0 [371,0–591,0] 462,0 [363,0–565,0]	Z = -0,263; p = 0,792
Наличие внесуставных проявлений, n (%)		
- Да, 17 (19,3%) - Нет, 71 (80,7%)	464,0 [363,0–572,0] 477,0 [392,0–593,0]	Z = -0,026; p = 0,980

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; РФ – ревматоидный фактор; РА – ревматоидный артрит.

наличие гипертонической болезни (практически у 66% испытуемых), узлового нетоксического зоба (32,9%), ишемической болезни сердца (15,9%), СД2 (11,4%), постхолецистэктомического синдрома (6,8%) и язвенной болезни (9,1%). Другие состояния, к которым относились

● **Таблица 3.** Взаимосвязь уровня чемерина с осложнениями и коморбидностью у пациентов с ревматоидным артритом
 ● **Table 3.** Relationship between chemerin levels and complications and comorbidities in female patients with rheumatoid arthritis

Показатель	Сывороточный уровень чемерина, нг/мл, МЕ [Q1–Q3]	Достоверность
Осложнения:		
Остеопороз:		
• Да, n = 41	464,0 [383,0–603,0]	Z = -0,39; p = 0,694
• Нет, n = 47	462,0 [363,0–565,0]	
Вторичный остеоартрит:		
• Да, n = 14	430,0 [357,0–540,0]	Z = 0,41; p = 0,681
• Нет, n = 74	470,5 [371,0–581,0]	
Анемия:		
• Да, n = 17	437,0 [392,0–518,0]	Z = 0,25; p = 0,803
• Нет, n = 71	477,0 [360,0–593,0]	
Ревматическая кахексия:		
• Да, n = 25	428,0 [342,0–547,0]	Z = 1,05; p = 0,294
• Нет, n = 63	464,0 [374,0–593,0]	
Коморбидные заболевания:		
ГБ:		
• Да, n = 58	461,5 [363,0–581,0]	Z = -0,55; p = 0,579
• Нет, n = 30	490,0 [401,0–572,0]	
ИБС:		
• Да, n = 14	461,0 [383,0–540,0]	Z = 0,00; p = 1,000
• Нет, n = 74	470,0 [363,0–581,0]	
СД2:		
• Да, n = 10	598,0 [561,0–717,5]	Z = -2,68; p = 0,007
• Нет, n = 78	479,5 [366,0–593,0]	
Узловой нетоксический зоб:		
• Да, n = 29	483,0 [383,0–547,0]	Z = 0,19; p = 0,845
• Нет, n = 59	462,0 [360,0–591,0]	
Холестестэктомия:		
• Да, n = 6	359,0 [328,0–432,0]	Z = 2,02; p = 0,043
• Нет, n = 82	479,0 [371,0–591,0]	
Язвенная болезнь:		
• Да, n = 8	532,0 [507,0–572,0]	Z = -1,37; p = 0,171
• Нет, n = 80	460,0 [363,0–581,0]	

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, воспалительное заболевание кишечника, были единичными и не включены в исследование.

Как было показано в результатах, несмотря на отсутствие статистически достоверной взаимосвязи сывороточного уровня чемерина с классификационными характеристиками РА, он коррелировал с числом болезненных суставов, уровнем вЧСРБ и близко к статистически значимому уровню с числом припухших суставов. Таким образом, описанные в литературе данные о влиянии чемерина на системное воспаление были нами подтверждены. Вероятно, субъективность оценки выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале не позволила выявить взаимосвязь между чемерином не только со степенями активности по DAS28, но и его балльными значениями ($p = 0,11$; $p = 0,286$).

Ассоциация повышенного сывороточного уровня чемерина с наличием СД2 указывает на его роль в регуляции углеводного обмена. Вероятно, это следствие повышенной секреции чемерина и экспрессии его гена жировой тканью. При СД2 наблюдается повышенный уровень инсулина, который, в частности, обладает анаболическим эффектом, увеличивая массу жировой ткани, что вторично способствует

повышению уровня чемерина. Таким образом, можно предположить, что исследование уровня чемерина у пациентов с нарушенным углеводным обменом может использоваться для оценки динамики обмена жировой ткани с коррекцией диетических рекомендаций и физических нагрузок.

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) – сложный симптомокомплекс, развивающийся после удаления желчного пузыря и обусловленный либо предшествующим наличием сопутствующей патологии, либо нарушением техники операции, либо впервые возникшими нарушениями, ассоциированными с отсутствием желчного пузыря. При этом описаны нарушения метаболизма холестерина и желчных кислот, развивающиеся после холецистэктомии [28]. Согласно полученным нами данным, у пациентов с удаленным желчным пузырем отмечается сниженный уровень чемерина. Как уже говорилось выше, печень является важным источником синтеза данного тканевого цитокина, а наблюдающиеся метаболические нарушения, вероятно, оказывают влияние на экспрессию его гена. В ряде работ была продемонстрирована положительная корреляция уровня чемерина с уровнем общего холестерина и триглицеридов, при этом уровни этих веществ снижаются после холецистэктомии, что и может обуславливать выявленную нами взаимосвязь [29, 30].

Уровень артериального давления – один из важнейших показателей функции сердечно-сосудистой системы, который ассоциирован с развитием острой коронарной и неврологической патологии. Нами выявлена обратная корреляция между сывороточным уровнем чемерина и показателем систолического и диастолического давления, но не с наличием гипертонической болезни. S.W. Watts et al. продемонстрировали, что при взаимодействии чемерина с рецептором CMKLR1 (chemerin chemokine-like receptor-1, впервые обнаруженным на клетках врожденного иммунитета) на поверхности клеток эндотелия и гладкомышечных клеток артерий развивается вазоконстрикция [31]. Следует отметить, что работа авторов была произведена на выделенных артериях крыс, что позволяет лишь подтвердить наличие рецептора, но не конкретный физиологический эффект молекулы. Таким образом, согласно полученным нами данным, у пациенток с РА определение пониженного уровня чемерина может свидетельствовать о наличии гипертензии, что при дальнейшем изучении может послужить основой для разработки нового маркера лабораторного контроля артериальной гипертензии.

Выводы

У пациенток с РА сывороточный уровень чемерина коррелирует с возрастом, весом, индексом массы тела, числом болезненных суставов и сывороточным уровнем вЧСРБ. Сывороточный уровень чемерина повышен при наличии СД2 и понижен при наличии холецистэктомии в анамнезе. Сывороточный уровень чемерина обратно коррелирует с уровнем систолического и диастолического артериального давления.



Поступила / Received 11.06.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2023
 Принята в печать / Accepted 21.09.2023

Список литературы / References

- Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501–507. <https://doi.org/10.1159/000493390>.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
- Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):282–288. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000267>.
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. <https://doi.org/10.1002/art.24092>.
- Зборовская ИА, Александров АВ, Александров ВА, Хортиева СС, Александрова НВ, Османова ГЯ. Динамика показателей качества жизни при проведении персонализированной реабилитации больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(6). <https://doi.org/10.17513/spno.31286>.
- Zborovskaya IA, Aleksandrov AV, Aleksandrov VA, Hortieva SS, Aleksandrova NV, Osmanova GY. Dynamics of quality of life indicators during personalized rehabilitation in patients with rheumatoid arthritis with arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(6). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.31286>.
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):4–7. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000259>.
- Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(5):4–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000259>.
- Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Myasoedova E, Davis JM 3rd. Comorbidities As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis and Their Accrual After Diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2488–2498. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.010>.
- Mason A, Holmes C, Edwards CJ. Inflammation and dementia: Using rheumatoid arthritis as a model to develop treatments? *Autoimmun Rev*. 2018;17(9):919–925. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.001>.
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63–68. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.171>.
- Niu X, Chen G. Clinical biomarkers and pathogenic-related cytokines in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2014;2014:698192. <https://doi.org/10.1155/2014/698192>.
- Fatel ECS, Rosa FT, Simão ANC, Dichi I. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):25. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0026-8>.
- Laurindo LF, de Maio MC, Barbalho SM, Guiguer EL, Araújo AC, de Alvares Goulart R et al. Organokines in Rheumatoid Arthritis: A Critical Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6193. <https://doi.org/10.3390/ijms23116193>.
- Abella V, Scotese M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:343746. <https://doi.org/10.1155/2014/343746>.
- Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F et al. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2007;46(20):1685–1691. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6269>.
- Zhang S, Rong G, Xu Y, Jing J. Elevated Nesfatin-1 Level in Synovium and Synovial Fluid is Associated with Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Gen Med*. 2021;14:5269–5278. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S330099>.
- Franco-Trepat E, Alonso-Pérez A, Guillán-Fresco M, Jorge-Mora A, Gualillo O, Gómez-Reino JJ, Gómez Bahamonde R. Visfatin as a therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(7):607–618. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1617274>.
- Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013;417:80–84. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.007>.
- Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, Whooley MA. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):503–508. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.047>.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999;341(12):879–884. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411204>.
- Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2007;148(10):4687–4694. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0175>.
- Kaur J, Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(4):1762–1768. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.12.150>.
- Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, Ernst MC, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem*. 2011;286(27):23982–23995. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.220491>.
- Issa ME, Muruganandan S, Ernst MC, Parlee SD, Zabel BA, Butcher EC et al. Chemokine-like receptor 1 regulates skeletal muscle cell myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302(11):C1621–C1631. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00187.2011>.
- Ernst MC, Issa M, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology*. 2010;151(5):1998–2007. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1098>.
- Weigert J, Neumeier M, Wanninge J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):342–348. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03664.x>.
- Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*. 2003;198(7):977–985. <https://doi.org/10.1084/jem.20030382>.
- Chakraborty R, Raschpichler M, Klötting N, Oberbach A, Flehmig G, Kern M, et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism*. 2012;61(5):706–714. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.008>.
- Bodvall B. The Postcholecystectomy Syndromes. *Clin Gastroenterol*. 1973;2(1):103–126. [https://doi.org/10.1016/S0300-5089\(21\)00336-9](https://doi.org/10.1016/S0300-5089(21)00336-9).
- Gu P, Jiang W, Lu B, Shi Z. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(5):326–332. <https://doi.org/10.3109/10641963.2013.827697>.
- Malik AA, Wani ML, Tak SI, Irshad I, Ul-Hassan N. Association of dyslipidaemia with cholelithiasis and effect of cholecystectomy on the same. *Int J Surg*. 2011;9(8):641–642. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2011.08.003>.
- Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, Rourke JL, Sinal CJ, Seitz B et al. Chemerin connects fat to arterial contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1320–1328. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301476>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Папичев, Б.В. Заводовский
 Концепция и дизайн исследования – Ю.Р. Ахвердян, Ю.В. Полякова
 Написание текста – Е.В. Папичев
 Сбор и обработка материала – Е.В. Папичев
 Обзор литературы – Е.В. Папичев
 Анализ материала – Е.В. Папичев, Ю.В. Полякова
 Статистическая обработка – Е.В. Папичев, Ю.Р. Ахвердян
 Редактирование – Л.Е. Сивордова, Б.В. Заводовский
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Папичев

Contribution of authors:

Concept of the article – Eugene V. Papichev, Boris V. Zavadovsky
 Study concept and design – Yuri R. Akhverdyan, Yuliya V. Polyakova
 Text development – Eugene V. Papichev

Collection and processing of material – Eugene V. Papichev
Literature review – Eugene V. Papichev
Material analysis – Eugene V. Papichev, Yuliya V. Polyakova
Statistical processing – Eugene V. Papichev, Yuri R. Akhverdyan
Editing – Larissa E. Sivordova, Boris V. Zavodovsky
Approval of the final version of the article – Eugene V. Papichev

Информация об авторах:

Папичев Евгений Васильевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; E_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; doctor_2001@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; jpolyakova@yandex.ru

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; seeword@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Eugene V. Papichev, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; E_papichev@mail.ru
Yuri R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; jpolyakova@yandex.ru

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; seeword@mail.ru

Boris V. Zavodovsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Methods for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru