

И.А. Кривотулова, Т.В. Чернышева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

I.A. Krivotulova, T.V. Chernysheva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Rheumatoid Arthritis: Clinical-Laboratory and Ultrasound Parallels

Резюме

Цель. Установить взаимосвязь показателей сывороточного адипонектина и лептина у больных ревматоидным артритом с клиническими данными, серологическими показателями, активностью заболевания, результатами ультразвукового исследования опорно-двигательного аппарата и рентгенологическим поражением суставов. **Материалы и методы.** В статье представлена сравнительная характеристика уровней адипокинов среди 64 женщин с диагнозом ревматоидный артрит (I группа) и 30 здоровых женщин (II группа). У больных ревматоидным артритом выявлена зависимость уровней адипокинов от клинико-лабораторных, ультразвуковых и рентгенологических изменений. **Результаты.** Концентрация адипонектина была значительно выше у больных ревматоидным артритом по сравнению с группой здоровых ($p < 0,0001$) и имела достоверные корреляционные связи с рентгенологическими изменениями в суставах ($r=0,4$; $p < 0,001$) и длительностью приема метотрексата ($r=0,4$; $p < 0,001$) и глюкокортикостероидов ($r=0,3$; $p < 0,05$). Уровень лептина у больных ревматоидным артритом и контрольной группы был примерно одинаковым. Однако, были отмечены положительные взаимосвязи между уровнем лептина и числом болезненных суставов ($r=0,5$; $p < 0,0001$), уровнями С-реактивного белка ($r=0,3$; $p < 0,05$) и интерлейкина-17 ($r=0,3$; $p < 0,05$), индексом Disease Activity Score 28 ($r=0,4$; $p < 0,001$), а также усилением кровотока при доплерографии ($r=0,4$; $p < 0,001$). **Заключение.** Таким образом, у больных ревматоидным артритом отмечается значительное повышение уровня адипонектина по сравнению с группой здоровых, что связано с выраженными деструктивными изменениями в суставах и длительностью приема метотрексата и глюкокортикостероидов. Однако, положительная взаимосвязь между показателями активности заболевания и наличием доплеровского сигнала отмечается только у лептина.

Ключевые слова: адипонектин; лептин; ультразвуковое исследование суставов

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 03.04.2021 г.

Принята к публикации 01.07.2021 г.

Для цитирования: Кривотулова И.А., Чернышева Т.В. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ. Архив внутренней медицины. 2021; 11(4): 271-276. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-271-276

Abstract

Purpose. To establish the relationship of serum adiponectin and leptin with clinical data, serological parameters, disease activity, results of ultrasound examination of the musculoskeletal system and X-ray damage of joints in rheumatoid arthritis patients. **Materials and methods.** The article presents a comparative characteristic of adipokine levels among 64 women diagnosed with rheumatoid arthritis (group I) and 30 healthy women (group II). The dependence of adipokine levels on clinical, laboratory, ultrasound and radiological changes was revealed in patients with rheumatoid arthritis. **Results.** The concentration adiponectin level was significantly higher in rheumatoid arthritis patients compared to the control group ($p < 0.0001$) and had significant correlations with radiological changes in the joints ($r=0.40$; $p < 0.001$) and the intake duration of methotrexate ($r=0.4$; $p < 0.001$) and glucocorticosteroids ($r=0.3$; $p < 0.05$). The level of leptin in the blood serum of women with rheumatoid arthritis and healthy individuals was

*Контакты: Ирина Алексеевна Кривотулова, e-mail: irinka-1992@mail.ru

*Contacts: Irina A. Krivotulova, e-mail: irinka-1992@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>

approximately the same. However, there were positive correlations between the level of leptin and of the tender joint count ($r=0.5$; $p<0.0001$), the levels of C-reactive protein ($r=0.3$; $p<0.05$) and interleukin-17 ($r=0.3$; $p<0.05$), the index Disease Activity Score 28 ($r=0.4$; $p<0.001$) and increased blood flow during Doppler imaging ($r=0.4$; $p<0.001$). **Conclusion.** Thus, patients with rheumatoid arthritis have a significant increase in the level of adiponectin compared to the health group, which is associated with pronounced destructive changes in the joints and the intake duration of methotrexate and glucocorticosteroids. However, a positive relationship between the indicators of disease activity and the presence of a Doppler signal is observed only in leptin.

Key words: *adiponectin; leptin; ultrasound examination of joints*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 03.04.2021

Accepted for publication on 01.07.2021

For citation: Krivotulova I.A., Chernysheva T.V. Rheumatoid Arthritis: Clinical-Laboratory and Ultrasound Parallels. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 271-276. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-271-276

АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ГКС — глюкокортикостероиды, ИЛ-17 — интерлейкин-17, ИМТ — индекс массы тела, ЛЗС — лучезапястный сустав, МТХ — метотрексат, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ЭД — энергетический доплер, DAS28 — Disease Activity Score 28, PD — Power Doppler, RA — rheumatoid arthritis, SJC — swollen joint count, TJC — tender joint count, US — ultrasound examination, WJ — wrist joint

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее часто встречающихся тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов и приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни, что и обуславливает его высокую социальную значимость [1]. Патогенетические механизмы РА до сих пор активно изучаются. Ряд исследований показали, что жировая ткань принимает активное участие в развитии системного воспаления при РА, продуцируя провоспалительные цитокины и гормоны жировой ткани (адипоцитокينات), способные самостоятельно модулировать воспалительные и деструктивные процессы в суставах при РА [2, 3].

Однако данные о про- и противовоспалительной роли адипокинов в патогенезе РА остаются малоизученными, что определяет актуальность данного исследования.

Цель

Установить взаимосвязь показателей сывороточного адипонектина и лептина у больных РА с клиническими данными, серологическими показателями, активностью заболевания, результатами ультразвукового исследования (УЗИ) опорно-двигательного аппарата и рентгенологическим поражением суставов.

Материалы и методы

Проведено клиничко-лабораторное и УЗИ 64 женщин с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям РА (American College of Rheumatology) / European League Against Rheumatism, 2010г) [1], проходивших обследование в клинике

адаптационной терапии Оренбургского государственного медицинского университета с сентября 2018г по сентябрь 2020г. Средний возраст больных РА — $46,1\pm 7,1$ лет, средняя продолжительность заболевания составила $8,3\pm 5,8$ лет. Большинство обследованных 52 (81,3%) были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ).

Критерии включения: возраст пациента старше 18 лет.

Критерии исключения составили травмы и операции на кистях рук в течение последних 6 месяцев, наличие другого установленного ревматологического заболевания, онкологического заболевания, беременность и лактация, наличие острых или обострение хронических инфекций на момент обследования, сахарный диабет.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 208 от 28.09.2018г). Все пациенты подписали информированное согласие.

Пациенты с РА прошли общеклиническое исследование, которое включало в себя оценку числа болезненных суставов (ЧБС) (среднее значение — $10,0\pm 7,4$), числа припухших суставов (ЧПС) (среднее значение — $4,4\pm 2,8$), длительность утренней скованности (среднее значение — $100,8\pm 54,4$ мин), общую оценку интенсивности болевого синдрома пациентом по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале [1] (среднее значение — $46,2\pm 23,5$). Активность заболевания оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28) [1] (среднее значение — $4,4\pm 1,7$): ремиссия, низкая, средняя и высокая активность заболевания отмечалась у 11 (17,2%), 9 (14,0%), 32 (50,0%) и 12 (18,8%) пациентов соответственно. Рентгенологическая стадия была определена согласно модифицированной классификации Штейн-брокера [1]: I, II, III и IV рентгенологические стадии

заболевания были выявлены у 6 (9,4%), 37 (57,8%), 17 (26,6%) и 4 (6,3%) пациентов соответственно. Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата оценивалась согласно клиническим классификационным критериям РА (2007г) [1]: I, II, III и IV функциональные классы определялись у 6 (9,4%), 36 (56,3%), 20 (31,3%) и 2 (3,1%) больных соответственно.

В контрольную группу вошли 30 женщин без воспалительных заболеваний суставов, сходных по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) с больными РА.

ИМТ рассчитывался по формуле: $ИМТ = \frac{вес(кг)}{рост(м)^2}$ [4]. Среднее значение ИМТ у больных РА было $26,3 \pm 6,2$ кг/м², у здоровых лиц — $24,6 \pm 5,0$ ($p > 0,05$).

У всех обследуемых были оценены показатели следующих лабораторных анализов: РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

Концентрации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-17 (ИЛ-17), адипонектина и лептина определяли иммуноферментным анализом ELISA на микропланшетном фотометре Bio-Rad Model 680 с помощью коммерческих наборов Bender MedSystems (Австрия-США), Mediagnost (Германия) и Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада) соответственно.

Нами проводилось УЗИ для определения воспалительных и деструктивных изменений в 30 суставах у каждого больного РА (лучезапястных (ЛЗС), с первого по пятый пястно-фаланговых, со второго по пятый проксимальных и дистальных межфаланговых суставах и первом межфаланговом суставе с ладонной и дорсальной сторон на обеих руках) на аппарате «Philips EPIQ 7» мультислотным линейным датчиком с частотой 4-18 МГц и использованием энергетического доплера (ЭД), которое включало в себя выявление суставного выпота, гипертрофии синовиальной оболочки, ее васкуляризации (наличия сосудистого сигнала), эрозивных изменений в суставах кистей рук, а также оценку состояния периапартулярных тканей для обнаружения теносиновита на тыльной и ладонной

поверхностях кисти. Таким образом, нами было обследовано 1920 суставов у больных РА.

В нашей работе мы использовали термин «синовит», объединяющий в себе понятия «суставной выпот» и «гипертрофия синовиальной оболочки».

На момент осмотра 29 (45,3%) пациентов с РА получали терапию, включавшую болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (метотрексат (MTX) в комбинации с фолиевой кислотой, гидроксихлорхин, лефлунамид); 7 больных (10,9%) принимали глюкокортикостероиды (ГКС) перорально, комбинацию болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов + ГКС — 12 пациентов (18,8%). 9 (14,1%) больных РА принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Для статистического анализа была использована программа STATISTICA, 12.0. Качественные показатели приведены как абсолютное количество и процент от общего числа. Для оценки достоверности различий между значениями использовался U-критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Спирмена. Значения считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для определения степени согласованности между результатами двух методов обследования использовался коэффициент каппа Коэна (κ), значения которого при $\kappa < 0,2$ отражает плохое, 0,2-0,40 — посредственное, 0,41-0,60 — умеренное, 0,61-0,80 — хорошее и $> 0,81$ — отличное согласие [5].

Результаты

В таблице 1 представлена сравнительная оценка результатов физикального осмотра и УЗ-обследования пациентов с РА.

При УЗИ в В-режиме были выявлены воспалительные изменения в виде синовита и теносиновита в 965 (50,3%) суставах у больных РА, в то время как клинические проявления артрита (ЧБС и ЧПС) были отмечены в 755 (39,3%) (табл. 1). Обнаруженные УЗИ-признаки

Таблица 1. Сравнительная оценка клинических симптомов артрита и УЗ-признаков воспаления в В-режиме в ЛЗС и мелких суставах кистей рук при РА, n (%)
Table 1. Comparative assessment of clinical symptoms of arthritis and US signs of inflammation in WJ and small joints of the hands by B-mode US in RA, n (%)

РА/РА (n=1920)				
УЗ-признаки/ US-signs	Клинические проявления воспаления в суставе/ Clinical manifestations of inflammation in the joint			
	ЧБС и ЧПС/ TJC and SJC	ЧБС/ TJC	ЧПС/ SJC	Отсутствие ЧБС и ЧПС/ No TJC and SJC
Синовит и теносиновит/ Synovitis and tenosynovitis	96/5,0	11/0,6	4/0,2	13/0,7
Только синовит/ Only synovitis	154/8,0	58/3,0	96/5,0	167/8,7
Только теносиновит/ Only tenosynovitis	123/6,4	186/9,7	27/1,4	30/1,6
Отсутствие УЗ-признаков/ Absence of US-signs	6/0,3	58/3,0	4/0,2	887/46,2

Таблица 2. Сравнительная оценка клинических симптомов артрита и выявленных с помощью ЭД признаков гиперваскуляризации синовиальной оболочки в и мелких суставах кистей рук при РА, n (%)

Table 2. Comparative assessment of clinical symptoms of arthritis and signs of hypervascularization of synovial stratum in the WJ and small joints of the hands detected with using PD US in RA, n (%)

УЗ-признаки/ US-signs	РА/РА (n=1920)			
	Клинические проявления воспаления в суставе/ Clinical manifestations of inflammation in the joint			
	ЧБС и ЧПС/ TJC and SJC	ЧБС/ TJC	ЧПС/ SJC	Отсутствие ЧБС и ЧПС/ No TJC and SJC
Наличие сигнала / Signal present	146/7,6	96/5,0	68/3,5	90/4,7
Отсутствие сигнала / Signal absent	248/12,9	215/11,2	58/3,0	995/51,8

воспаления в 210 (10,9%) суставах при РА не были выявлены при клиническом осмотре (табл. 1). В то же время, отмеченные при клиническом обследовании отечность и/или болезненность в 68 (3,5%) суставах у больных РА не получили подтверждения при УЗИ (табл.1).

При сравнении данных клинического осмотра и УЗИ согласованность результатов обследований были отмечены в 85,5% случаев (κ=0,7) у больных РА.

Наличие доплеровского сигнала было выявлено в 400 (20,8%) суставах при РА, из которых в 310 (16,2%) суставах отмечались клинические проявления артрита (табл. 2). Доплеровский сигнал не был зарегистрирован в 1516 (78,9%) суставах при РА, из которых в 521 (27,1%) суставах соответственно отмечались отечность и/или болезненность (табл. 2).

Согласие результатов клинического осмотра и УЗИ в режиме ЭД составила 68,3% (κ=0,3) при РА.

При определении взаимосвязи между УЗ- и клинико-лабораторными данными были выявлены корреляции между УЗ-признаками синовита при исследовании в В-режиме и режиме ЭД (r=0,4; p <0,001) и ЧПС (r=0,5; p <0,0001). Значимые корреляционные связи определялись между наличием доплеровского сигнала и уровнями СРБ (r=0,5; p <0,0001) и АЦЦП (r=0,3; p <0,05), а также более высокими показателями индекса DAS28-СРБ (r=0,5; p <0,0001).

Сывороточный уровень адипонектина у больных РА был значительно выше по сравнению с группой контроля (p <0,0001). Уровень лептина в сыворотке крови у женщин с РА и здоровых лиц был примерно одинаковым (табл. 3).

Таблица 3. Концентрации адипоцитокинов в сыворотке крови больных РА и контрольной группы

Table 3. Adipocytokine concentrations in the blood serum of RA patients and the control group

Адипоцитокин/ Adipocytokine	Пациенты с РА/ RA patients (n=64)	Контроль/ Control group (n=30)	p
Адипонектин (нг/мл)/ Adiponectin (ng/ml), M±σ	40,9±13,6	22,8±11,3	p <0,0001
Лептин (нг/мл)/ Leptin (ng/ml), M±σ	18,1±14,0	16,6±11,4	н.д./ nr

Примечание: н.д.-недостоверно
Note: nr — not reliable

При РА отмечена отрицательная корреляционная связь между концентрациями адипонектина и лептина (r=-0,3; p <0,05). Уровень сывороточного адипонектина отрицательно коррелировал с уровнем СРБ (r=-0,3; p <0,05). При этом были обнаружены значимые корреляционные связи между рентгенологической стадией РА и уровнем адипонектина (r=0,4; p <0,001). Так же, были отмечены дополнительные корреляции между уровнем адипонектина и длительностью приема МТХ (r=0,4; p <0,001) и ГКС (r=0,4; p <0,001) (табл. 4).

Нами была отмечена положительная корреляционная связь между уровнем лептина и ИМТ (r=0,6; p <0,0001). Кроме того, были выявлены достоверные корреляции между уровнем сывороточного лептина и длительностью утренней скованности суставов (r=0,3; p <0,05), ЧБС (r=0,5; p <0,0001), а также уровнем СРБ (r=0,3; p <0,05) и индексом DAS28 (r=0,4; p <0,001) у пациентов с РА. У больных РА увеличение концентрации ИЛ-17 ассоциировалось с повышением уровня лептина (r=0,3; p <0,05). Однако, нами не были обнаружены достоверные корреляции между концентрациями сывороточных адипокинов и уровнями РФ и АЦЦП (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, наряду с ИМТ сывороточный лептин показал высокие корреляции с ЧБС, уровнями СРБ, а также индексом DAS28, указывающими на активность заболевания. В то время, как адипонектин имел достоверные корреляционные связи с рентгенологическими изменениями в суставах и приемом лекарственных препаратов (МТХ и ГКС).

Также, была отмечена положительная корреляционная связь между концентрацией лептина и наличием доплеровского сигнала (r=0,4; p <0,001) (табл. 4).

Обсуждение

Большинство предыдущих исследований показали, что концентрации сывороточного лептина [2, 6, 7] и адипонектина [2, 7] выше у больных РА, чем у здоровых лиц, в то же время, низкие уровни данных адипокинов при РА также были зарегистрированы [2, 6]. Представленные нами результаты показали значительное повышение уровня адипонектина у больных РА (p <0,0001) относительно группы контроля. Однако, тенденции к повышению концентрации лептина у женщин с РА отмечено не было.

Таблица 4. Корреляционные связи между уровнями адипоцитокинов у больных РА и клиническими проявлениями заболевания, лабораторными параметрами, активностью заболевания, УЗ-признаками суставного воспаления и рентгенологической стадией

Table 4. Correlations between adipocytokine levels in RA patients and clinical manifestations of the disease, laboratory parameters, disease activity, US-signs of joint inflammation and X-ray stage

Показатели/ Indicators	Адипонектин (нг/мл)/ Adiponectin (ng/ml)	Лептин (нг/мл)/ Leptin (ng/ml)
	r	r
Возраст (годы) / Age (years)	0,2	0,1
ИМТ (кг/м ²) / BMI (kg/m ²)	-0,1	0,6****
Длительность заболевания (годы)/ Duration of disease (years)	-0,1	-0,1
Утренняя скованность (мин) Morning stiffness (min)	-0,1	0,3*
ЧБС / TJC	0,1	0,5****
ЧПС / SJC	-0,2	0,1
DAS28-СРБ / DAS28-CRP	-0,2	0,38**
СРБ (мг/л) / CRP (mg/l)	-0,2	0,32*
РФ (Ед/мл) / RF (U/mL)	0,2	-0,1
АЦЦП (Ед/мл) / A-CCP (U/mL)	0,1	-0,2
ФНО-α (пкг/мл) / TNF-α (pkg/ml)	-0,1	0,1
ИЛ-17 (пкг/мл) / IL-17 (pkg/ml)	-0,2	0,3*
Рентгенологическая стадия/ X-Ray stage	0,4***	-0,2
УЗ-признаки/US-signs:		
Синовит/Synovitis	-0,2	0,1
Теносиновит/Tenosynovitis	-0,2	0,1
Гиперваскуляризация синовиальной оболочки/ Hypervascularization of synovia	-0,2	0,4****
Длительность приема МТХ (годы)/ Intake duration of MTX (years)	0,4***	0,1
Длительность приема ГКС (мес)/ Intake duration of GCS (months)	0,4**	0,2
Прием НПВП/ Intaking NSAIDs	0,1	0,1

Примечание: * — $p \leq 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$

Note: * — $p \leq 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$

Ряд авторов отмечает противовоспалительную роль адипонектина в организме человека, однако, при РА уровень данного адипокина напрямую не коррелирует с активностью заболевания [7, 8], что подтверждают результаты нашего исследования.

Нами была отмечена значимая корреляционная связь между уровнем адипонектина и рентгенологической стадией РА ($p < 0,001$), что соответствует данным ряда исследований, отмечающих взаимосвязь между высоким уровнем адипонектина и рентгенологическими маркерами суставной деструкции (эрозией и сужением суставной щели) [9, 10].

В настоящем исследовании уровень адипонектина в сыворотке крови достоверно коррелировал с длительностью приема МТХ и ГКС, что соответствует результатам исследований других авторов [3, 7]. Ряд исследователей сообщили о реципрокном подавлении продукции адипонектина в жировой ткани ФНО-α. Так как, МТХ и ГКС ингибируют выработку провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α, что может служить причиной повышения уровня адипонектина в сыворотке крови у больных РА [3].

В большинстве предшествующих исследований отмечена позитивная корреляционная связь между уровнем лептина и ИМТ [2], что наблюдается и в нашей работе. Кроме того, высказано предположение, что лептин может играть роль провоспалительного цитокина при РА [2, 7]. Нами были выявлены значимые положительные взаимосвязи между уровнем лептина и показателями активности заболевания (ЧБС, уровнем СРБ, индексом DAS28-СРБ) и утренней скованностью суставов, что согласуется с результатами работ ряда авторов [2, 6, 7]. Также, в нашем исследовании уровень сывороточного лептина положительно коррелировал с концентрацией провоспалительного цитокина (ИЛ-17). Deng J., et al. предположили, что лептин стимулирует дифференцировку CD4+ Т-лимфоцитов по Th-17-пути [11], что объясняет полученные данные.

С развитием методов визуализации появились такие понятия как «субклинический синовит» и «субклинический теносиновит» [12, 13]. Ряд исследователей отмечает расхождение результатов клинической и УЗ-оценок воспалительных изменений в суставах [14, 15], что получило подтверждение в нашей работе: УЗИ показало большее число суставов с признаками воспаления по сравнению с данными физикального осмотра у больных РА ($p < 0,0001$). При этом, доля ложноотрицательных результатов была незначительной и составила 3,5% при РА.

Seronis A., et al. отмечает в своей работе корреляционную связь между УЗ-признаками синовита и теносиновита при исследовании в В-режиме и режиме ЭД и ЧПС [16] у больных РА, что соответствует результатам нашего исследования.

При определении соотношения между УЗ- и лабораторными данными нами были выявлены тесные корреляционные связи между усилением кровотока при доплерографии и уровнями СРБ и АЦЦП ($p < 0,0001$; $p < 0,05$) и более высокими значениями индекса DAS28-СРБ ($p < 0,0001$). Наши результаты нашли подтверждение в работах Xu H., et al. [14], свидетельствующих о том, что ЭД лучше, чем В-режим отражает активность заболевания. Также, была отмечена положительная корреляционная связь между концентрацией лептина и наличием доплеровского сигнала ($p < 0,001$), что согласуется с результатами исследования Sherin H.H., et al. [17], наблюдавших умеренное повышение среднего уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с усилением кровотока при доплерографии.

Полученные данные позволяют предположить наличие патогенетической связи между гормонами жировой ткани и воспалительно-деструктивными процессами в суставах.

Вывод

Таким образом, у больных РА отмечается значительное повышение уровня адипонектина по сравнению с группой здоровых, что связано с выраженными деструктивными изменениями в суставах и длительностью приема МТХ и ГКС. Концентрация лептина у больных РА и здоровых лиц примерно одинаковая. Однако, отмечается положительная взаимосвязь между уровнем лептина и показателями активности заболевания (ЧБС, уровнем СРБ и ИЛ-17, индексом DAS28-СРБ) и усилением кровотока при доплерографии, что указывает на его роль как провоспалительного цитокина.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Кривотулова И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Чернышева Т.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-5816>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Krivotulova I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Chernysheva T.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-5816>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Список литературы/ References:

- Насонов Е.Л., редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2017; 464 с.
Nasonov E.L., redaktor. Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Clinical guidelines. Moscow, GEOTAR-Media. 2017; 464 p. [in Russian].
- Fatel E.C.S., Rosa F.T., Simao A.N.C., et al. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*. 2018; 58(1): 25. doi.org/10.1186/s42358-018-0026-8.
- Neumann E., Frommer K.W., Vasile M., et al. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *Arthritis & Rheumatology*. 2011; 63(5): 1159-1169. doi: 10.1002/art.30291.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Пересмотр 3-й (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018; 15(1): 53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70
Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018; 15(1): 53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70 [in Russian].
- Viera A.J., Garrett J.M. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Family Medicine*. 2005; 37(5): 360-363.
- Tian G., Liang J.-N., Wang Z.-Y., et al. Emerging role of leptin in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014; 177(3): 557-570. doi: 10.1111/cei.12372.
- Yoshino T., Kusunoki N., Tanaka N., et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Internal Medicine*. 2011;50(4):269-75. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4306.
- Dessein P.H., Norton G.R., Badenhorst M., et al. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators of Inflammation*. 2013; 2013: 461849. doi: 10.1155/2013/461849.
- Giles J.T., van der Heijde D.M., Bathon J.M. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(9): 1562-1568. doi: 10.1136/ard.2011.150813.
- Meyer M., Sellam J., Fellahi S., et al. Serum level of adiponectin is a surrogate independent biomarker of radiographic disease progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Research & Therapy*. 2013; 15(6): R210. doi: 10.1186/ar4404.
- Deng J., Liu Y., Yang M., et al. Leptin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancement of Th17 cell response. *Arthritis & Rheumatology*. 2012; 64: 3564-3573. doi: 10.1002/art.34637.
- Sudol-Szopinska I., Jans L., Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *Journal of Ultrasonography*. 2017; 17(68): 5-16. doi: 10.15557/jou.2017.0001.
- Hernandez Diaz C., Robles-San Roman M., Vargas A., et al. SAT0180 Subclinical inflammation in rheumatoid arthritis (RA) in clinical remission, lack of association between cytokines level and ultrasound-defined synovitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 73(2): 655. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4855.
- Xu H., Zhang Y., Zhang H., et al. Comparison of the clinical effectiveness of US grading scoring system vs MRI in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA). *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2017; 12(1): 152. doi: 10.1186/s13018-017-0653-5.
- Sun X., Deng X., Xie W., et al. The agreement between ultrasounddetermined joint inflammation and clinical signs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2019; 21(1): 100. doi.org/10.1186/s13075-019-1892-0.
- Ceponis A., Onishi M., Bluestein H.G., et al. Utility of the ultrasound examination of the hand and wrist joints in the management of established rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2014; 66(2): 236-244. doi: 10.1002/acr.22119.
- Hamza S.H., Younes T.B. Value of Serum Leptin in patients with Rheumatoid arthritis; Its Correlation With disease activity and Musculoskeletal Ultrasound findings. *Journal of American Science*. 2017; 13(12): 128-137. doi:10.7537/marsjas131217.15.