

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕСФАТИНА-1 С ЛАБОРАТОРНЫМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Квливидзе Т.З.¹, Заводовский Б.В.^{1,2}, Бедина С.А.^{1,2},
Загороднева Е.А.¹, Краюшкина Н.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: tzady.ka@yandex.ru;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград

Несфатин-1 представляет собой недавно открытый пептид, относящийся к классу адипокинов, с предполагаемым участием в регуляции воспалительного ответа. В связи с этим возрастает интерес к его роли в патогенезе ревматоидного артрита - заболевания, характеризующегося выраженным системным воспалением, аутоиммунной агрессией и многообразием клинических проявлений. Настоящее исследование было направлено на оценку уровня несфатина-1 в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом и его связи с лабораторными и клиническими признаками активности заболевания. В работе участвовали 120 пациентов с установленным диагнозом ревматоидного артрита и 60 условно здоровых лиц, составивших контрольную группу. Определение уровня несфатина-1 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Анализ продемонстрировал, что уровень несфатина-1 был значительно выше у больных, чем у контрольных испытуемых. Установлены статистически значимые положительные корреляции между концентрацией несфатина-1 и ключевыми лабораторными маркерами воспаления, такими как скорость оседания эритроцитов и высокочувствительный С-реактивный белок. Дополнительно был проведен ROC-анализ, позволивший определить оптимальное пороговое значение несфатина-1, при котором можно предполагать наличие умеренной или высокой степени активности заболевания. Полученные результаты позволяют рассматривать несфатин-1 как возможный маркер воспалительной активности и агрессивного течения ревматоидного артрита, что открывает перспективы для его дальнейшего применения в клинической диагностике и мониторинге терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, несфатин-1, воспаление, биомаркеры активности, лабораторная диагностика, сывороточные маркеры, адипокины, острофазовый белок.

ASSOCIATION OF NESFATIN-1 WITH LABORATORY AND CLINICAL PARAMETERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Kvliyidze T.Z.¹, Zavadovsky B.V.^{1,2}, Bedina S.A.^{1,2},
Zagorodneva E.A.¹, Kraushkina N.G.¹

The Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: tzady.ka@yandex.ru;

²The research institute of clinical and experimental rheumatology Named after A.B. Zborovskiy, Volgograd

Nesfatin-1 is a newly identified peptide classified as an adipokine, with a presumed role in the regulation of inflammatory responses. This study aims to assess serum nesfatin-1 levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to explore its association with clinical and laboratory indicators of disease activity. A total of 120 RA patients and 60 apparently healthy individuals were enrolled in the study. Serum nesfatin-1 levels were measured using a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. The results revealed significantly elevated nesfatin-1 concentrations in RA patients compared to the control group. Statistically significant positive correlations were found between nesfatin-1 levels and key inflammatory markers, including erythrocyte sedimentation rate and high-sensitivity C-reactive protein. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the optimal diagnostic cut-off value of nesfatin-1 for identifying patients with moderate to high disease activity. The findings suggest that nesfatin-1 may serve as an acute-phase protein and a potential biomarker of inflammatory activity in rheumatoid arthritis, contributing to disease assessment and stratification in clinical practice.

Keywords: rheumatoid arthritis, nesfatin-1, inflammation, activity biomarkers, laboratory diagnostics, serum markers, adipokines, acute-phase protein.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется высокой клинической и иммунологической гетерогенностью, что отражается в различных фенотипах заболевания. Наиболее значимыми прогностическими признаками тяжёлого течения РА считаются серопозитивность (наличие ревматоидного фактора и/или антител к циклическим цитруллинированным пептидам), высокая активность воспаления по шкале DAS28, раннее формирование эрозивных изменений и системные проявления. Клинико-лабораторные характеристики пациентов, включая выраженность воспалительного синдрома, наличие иммунологических маркеров и степень суставного поражения, позволяют не только уточнить диагноз, но и спрогнозировать скорость прогрессирования заболевания, а также ответ на проводимую терапию [1-3]. Современные подходы к лабораторной диагностике РА предусматривают оценку целого ряда биомаркеров, включая аутоантитела, белки острой фазы воспаления (БОФ), цитокины, маркеры активации эндотелия, субпопуляции лимфоцитов, а также метаболиты костной и хрящевой ткани и генетические предикторы [1; 4]. БОФ представляют собой гликопротеины плазмы, синтезируемые в печени в ответ на тканевое повреждение и цитокиновую стимуляцию. Повышение их концентрации в сыворотке крови наблюдается при различных патологических процессах, включая инфекционные, травматические, опухолевые и аутоиммунные заболевания. Ключевыми провоспалительными цитокинами, индуцирующими продукцию БОФ, являются интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), а также фактор некроза опухоли- α . Наиболее значимыми положительными БОФ являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, белки семейства S100, ферритин, сывороточный амилоид А и компоненты системы комплемента, в первую очередь С3. Эти молекулы активируют комплемент по классическому пути, способствуют опсонизации и удалению иммунных комплексов и взаимодействуют с антигенами погибающих клеток, в частности - с ядерным материалом апоптотических и некротических клеток. СРБ является одним из основных острофазовых белков у человека, уровень которого может возрастать от 5 до 3000 мкг/мл в ответ на воспаление [5; 6]. Следует учитывать, что у пациентов, находящихся на иммуносупрессивной терапии (в особенности на фоне биологических препаратов, таких как тоцилизумаб - антагонист ИЛ-6), СРБ может не повышаться даже при наличии инфекции. В таких случаях важную роль приобретает клиническое обследование и методы визуализации [7; 8]. Повышение СОЭ и концентрации СРБ отражает как локальный, так и системный воспалительный ответ при РА. При этом исходные значения СРБ могут быть выше у пациентов с ожирением, что необходимо учитывать при интерпретации результатов [9; 10]. Определение СОЭ и вЧСРБ рекомендовано как на этапе постановки диагноза, так и для оценки активности заболевания. Эти показатели

включены в классификационные критерии ACR/EULAR (2010) и используются при расчёте индексов активности РА [10; 11].

В последние годы растёт интерес к роли жировой ткани в иммунной регуляции. Адипокины – это биологически активные молекулы, продуцируемые как адипоцитами, так и иммунокомпетентными клетками жировой ткани. Они обладают множественными биологическими функциями, включая участие в метаболических процессах, воспалении, ангиогенезе, костеобразовании и иммунных реакциях. В литературе описано более 50 различных адипокинов, отличающихся по структуре, механизму действия и спектру эффектов [10; 11]. Среди них наиболее подробно изучены лептин, адипонектин, висфатин и резистин. Эти молекулы активно исследуются в качестве потенциальных биомаркеров при остеоартрите, метаболическом синдроме и воспалительных заболеваниях суставов, включая ревматоидный артрит. Перспективным объектом внимания является несфатин-1 (НФ-1) - пептид из семейства NUCB2, который участвует в регуляции пищевого поведения, стресс-ответа, углеводного обмена и воспаления. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, несфатин-1 способен стимулировать миграцию моноцитов и активировать макрофаги, что подтверждает его провоспалительные свойства [6]. С учетом системного характера воспаления при ревматоидном артрите исследование уровня несфатина-1 как потенциального маркера активности и тяжести заболевания представляется актуальным. Однако ранее полученные данные о его клиническом значении при хронических воспалительных заболеваниях остаются противоречивыми. В связи с этим представлялось важным уточнить взаимосвязь между концентрацией НФ-1 в сыворотке и клинико-лабораторными характеристиками РА.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между уровнем НФ-1 в сыворотке крови и клинико-лабораторными показателями активности РА, включая маркеры системного воспаления (СОЭ и вЧСРБ), для оценки диагностической значимости НФ-1 как потенциального биомаркера активности заболевания.

Материал и методы исследования

В исследование включено 120 пациентов РА с верифицированным диагнозом на основе критериев ACR/EULAR (2010) и 60 человек контрольной группы без жалоб на боли в суставах. Среди пациентов с РА было 113 (94,2%) женщин и 7 (5,8%) мужчин, средний возраст составил $54,07 \pm 11,32$ (M \pm SD) года. ИМТ – $28,7 \pm 6,07$ (27,6-29,8) кг/м². Активность заболевания оценивалась согласно индексу DAS28 (2021). В состоянии ремиссии находились 22% больных РА, 23% имели низкую, 42% – умеренную и 13% – высокую степень активности. Уровни НФ-1 в сыворотке крови измерялись непрямым твердофазным иммуноферментным анализом с использованием коммерческой тест-системы Nesfatin-1 ELISA (RaiBiotech, кат. EIA-NESF).

Определение уровня вЧСРБ в сыворотке крови проводилось методом ИФА с помощью набора BIOMERICA (США, Cat. No.: 7033). Общеклинические лабораторные исследования выполнялись по общепринятым методикам. У больных проводился общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов (по показаниям - ретикулоцитов), СОЭ. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета Statistica 13.0. Различия между группами оценивали при помощи общепринятых параметрических и непараметрических критериев в зависимости от характера переменной и количества групп. Параметрические данные представлены как $M \pm SD$ и 95% ДИ доверительный интервал. Корреляционный анализ количественных показателей, подверженных нормальному распределению, производился по критерию Пирсона (r), ненормальному – Спирмена (ρ). Анализ качественных показателей производился с использованием χ^2 Пирсона для 2*2 таблиц, поправка Йетса – при анализе таблиц с более чем 4 переменными, а при наличии менее 10 наблюдений в ячейках – использовался точный критерий Фишера (F-exact). Для оценки диагностической значимости НФ-1 и определения диагностических порогов применяли метод анализа ROC-кривых. Статистическая значимость оценивалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Референсные значения уровня НФ-1, рассчитанные по формуле $M \pm 2\sigma$, составили 25,27–37,95 нг/мл. Статистически значимых различий между уровнем НФ-1 у условно здоровых лиц в зависимости от пола, возраста и ИМТ выявлено не было. Средний уровень НФ-1 в сыворотке крови у больных РА составил $50,49 \pm 34,05$ (44,05-56,92) нг/мл и был статистически значимо выше показателя здоровых лиц ($p < 0,001$). При этом повышенный уровень НФ-1 (более 37,95 нг/мл) выявлен у 76 (60,0%) пациентов. На основании порогового значения НФ-1 (37,95 нг/мл) пациенты были распределены на две группы с последующим сравнительным анализом корреляции между уровнем НФ-1 и клиническими параметрами РА (табл.). Полученные данные демонстрируют, что повышенный уровень НФ-1 ассоциирован с агрессивным фенотипом РА, характеризующимся высокой иммунологической активностью (серопозитивность, РФ-позитивность) и выраженной активностью воспаления.

Взаимосвязь сывороточного уровня НФ-1 с классификационными характеристиками РА

Показатель	Повышенный уровень НФ-1, n=76	Нормальный уровень НФ-1, n=44	Статистическая значимость различий, χ^2
Активность по DAS28, n (%):			$\chi^2=9,08$; $p=0,028$
• Ремиссия –	15,8% (12)	34,1% (15)	

<ul style="list-style-type: none"> Низкая – Умеренная – Высокая – 	21,0%(16) 46,0%(35) 17,1%(13)	27,3%(12) 34,1%(15) 4,5%(2)	
Наличие внесуставных проявлений, n (%):			χ^2 Йейтса=2,67; p=0,102
<ul style="list-style-type: none"> Да – Нет – 	82,9%(63) 17,1%(13)	30 (68,2%) 14 (31,8%)	
Наличие эрозий, n (%):			χ^2 Йейтса=0,02; p=0,889
<ul style="list-style-type: none"> Да – Нет – 	71,0%(54) 28,9%(22)	79,5%(35) 20,45%(9)	
Клиническая стадия, n (%):			$\chi^2=0,31$; p=0,856
<ul style="list-style-type: none"> Очень ранняя – Ранняя – Развернутая – Поздняя – 	- 14,5%(11) 36,8%(28) 48,7%(37)	-15,9%(7) 31,8%(14) 52,3%(23)	
Серопозитивность, n (%):			F-exact; p=0,045
<ul style="list-style-type: none"> Да – Нет – 	92,11%(70) 7,89%(6)	79,5%(35) 20,4%(9)	
Повышенный РФ, n (%):			χ^2 Йейтса=3,86; p=0,049
<ul style="list-style-type: none"> Да – Нет – 	81,6%(62) 18,4%(14)	63,6%(28) 36,4%(16)	
Повышенные АЦЦП, n (%):			χ^2 Йейтса=0,11; p=0,737
<ul style="list-style-type: none"> Да – Нет – 	68,4% (52) 31,6% (24)	28 (63,6%) 16 (36,4%)	
Функциональный класс, n (%):			$\chi^2=3,14$; p=0,207
<ul style="list-style-type: none"> I – II – III – 	26,3%(20) 68,4%(52) 5,3%(4)	38,6%(17) 52,3%(23) 9,1%(4)	
Рентгеновская стадия, n (%)			$\chi^2=5,83$; p=0,120
<ul style="list-style-type: none"> I – II – III – IV – 	6,6%(5) 31,6%(24) 59,2%(45) 2,6%(2)	2 (4,5%)(2) 23 (52,3%)(23) 17 (38,6%)(17) 2 (4,5%)(2)	
Наличие осложнений РА, n (%):			χ^2 Йейтса=0,62; p=0,431
<ul style="list-style-type: none"> Да – Нет – 	59,2%(45) 40,8%(31)	50,0% (22) 50,0%(22)	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; НФ-1 – несфатин-1; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; F-exact – точный критерий Фишера; χ^2 - критерий Пирсона; χ^2 Йейтса - модификация критерия Пирсона.

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Анализ взаимосвязей между уровнем НФ-1 и традиционными лабораторными индикаторами активности воспаления у больных РА: СОЭ и уровнем вСРБ, выявил наличие значимых положительных корреляций (рис. 1). Полученные данные позволяют рассматривать НФ-1 в качестве перспективного биомаркера воспаления (БОФ), потенциально вовлеченного в патогенетические механизмы системного воспалительного ответа при РА.

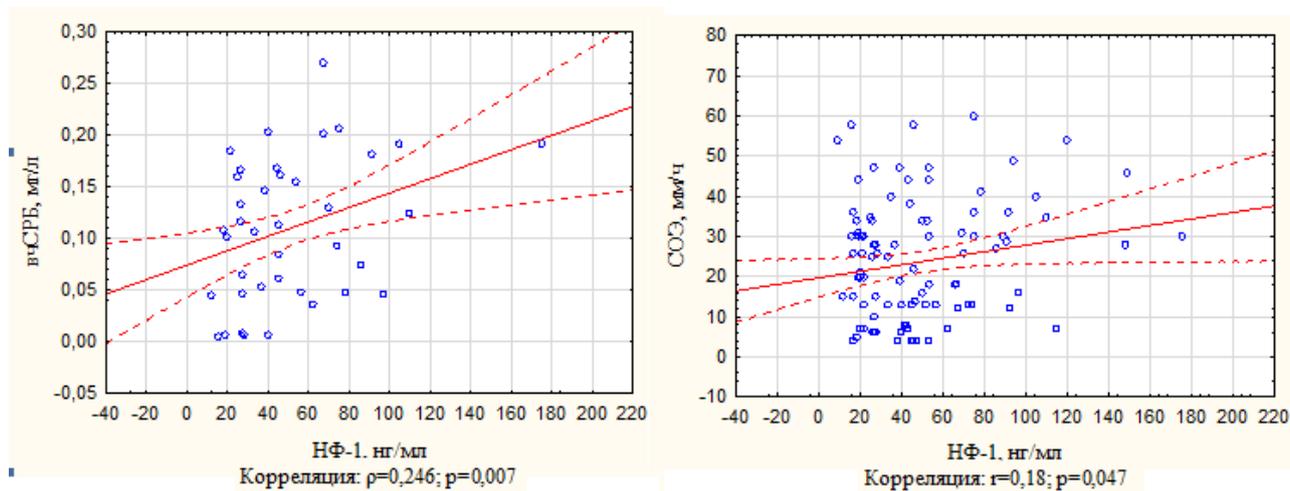


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем НФ-1 в сыворотке крови, вСРБ и СОЭ у пациентов РА

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

Методом ROC-анализ была создана модель для оценки диагностической ценности НФ-1 при умеренной и высокой активности РА (рис. 2). Площадь под кривой составила $0,611 \pm 0,052$ (95% ДИ 0,509-0,713; $p=0,036$). Оптимальный порог - 43,81 нг/мл - обеспечивал 65,6% чувствительности и 57,6% специфичности. Пациентам с умеренной и высокой степенью активности РА при уровне НФ-1 $\geq 43,81$ нг/мл рекомендуется рассмотреть возможность коррекции терапии в соответствии с принципом treat-to-target.

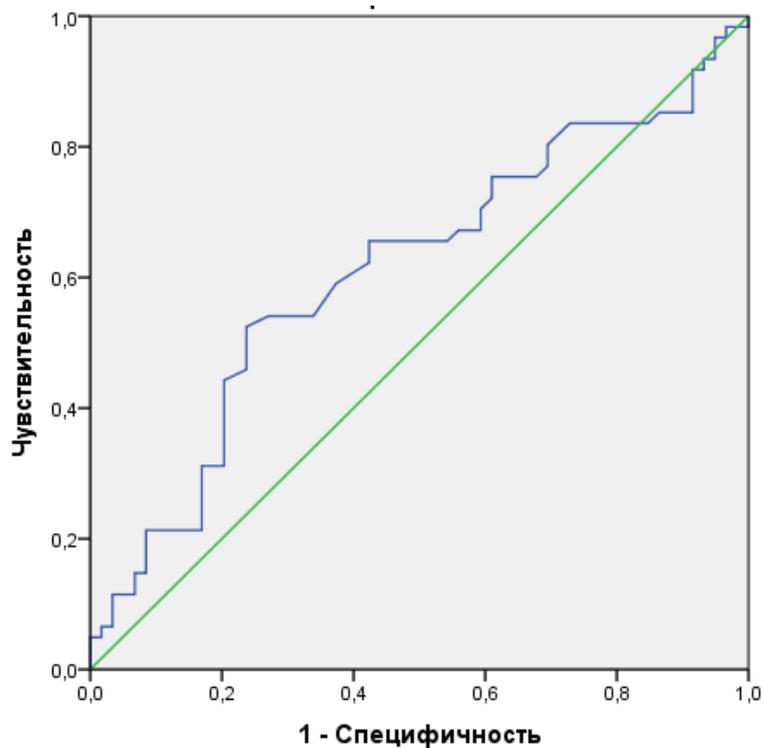


Рис. 2. ROC-кривая уровня НФ-1 при определении умеренной и высокой степени активности РА

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования.

Полученные результаты демонстрируют значительное повышение уровня НФ-1 у пациентов с РА, ассоциированное с агрессивным фенотипом заболевания. Установленные корреляции между уровнем НФ-1 и ключевыми маркерами активности РА (серопозитивность, РФ-позитивность, СОЭ, вЧСРБ) подтверждают патогенетическую роль данного адипокина в развитии системного воспаления и позволяют рассматривать НФ-1 как перспективный прогностический индикатор тяжелого течения заболевания. Выявленная диагностическая ценность НФ-1 ($AUC=0,611$) хотя и демонстрирует умеренную прогностическую способность, но в сочетании с другими маркерами может повысить точность оценки активности заболевания. Особенно перспективным представляется использование порогового значения 43,81 нг/мл в клинической практике, что соответствует принципам персонализированной медицины. Важным аспектом исследования является отсутствие значимой корреляции уровня НФ-1 с параметрами проводимой терапии, включая дозы глюкокортикоидов и виды базисных противоревматических препаратов. Это свидетельствует о том, что концентрация НФ-1 отражает независимые от терапии патогенетические механизмы, что повышает его ценность как потенциального биомаркера, не подверженного влиянию терапевтических вмешательств. Сравнивая полученные нами результаты с данными других исследований, следует отметить,

что полученные корреляции согласуются с современными представлениями о роли адипокинов в патогенезе РА и в модуляции иммунного ответа [12].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют значимую роль НФ-1 в патогенезе РА. У пациентов с РА выявлено статистически значимое повышение сывороточного уровня НФ-1 по сравнению со здоровыми лицами. Концентрация НФ-1 >37,95 нг/мл ассоциирована с агрессивным фенотипом заболевания, характеризующимся серопозитивностью, РФ-позитивностью и высокой активностью воспаления. Важным аспектом исследования стало обнаружение положительных корреляций между уровнем НФ-1 и традиционными маркерами системного воспаления (СОЭ и вЧСРБ), что позволяет рассматривать его как новый перспективный индикатор острой фазы воспаления при РА. Диагностическая значимость НФ-1 и пороговое значение 43,81 нг/мл обладают диагностической значимостью для оценки активности заболевания, а независимость уровня НФ-1 от параметров проводимой терапии подчеркивает его ценность как объективного биомаркера, отражающего фундаментальные патогенетические механизмы заболевания. Полученные данные не только расширяют современные представления о патогенетической роли адипокинов в развитии РА, но и открывают новые перспективы для разработки усовершенствованных алгоритмов диагностики и оценки активности заболевания, а также для поиска новых терапевтических мишеней в лечении данной патологии.

Список литературы

1. Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review // JAMA. 2018;320(13):1360–1372. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.
2. Archer R., Hock E., Hamilton J., Stevens J., Essat M., Poku E., Clowes M., Pandor A., Stevenson M. Assessing prognosis and prediction of treatment response in early rheumatoid arthritis: systematic reviews // Health Technol Assess. 2018 Nov;22(66):1-294. DOI: 10.3310/hta22660.
3. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова // Иммунология. 2020. Т. 41(2). С. 167–173. URL: https://www.immunologiya-journal.ru/ru/articles_immunology/82.html. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173.
4. Анкудинов А.С. Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. Результаты анализа // Доктор.Ру. 2021. Т. 20. № 11. С. 12-16. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-16. EDN: ITCRFH.

5. Sutcliffe M., Radley G., Barton A. Personalized medicine in rheumatic diseases: how close are we to being able to use genetic biomarkers to predict response to TNF inhibitors? // *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(4):389–396. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1740594.
6. Chang J.W., Liu S.C., Lin Y.Y. et al. Nesfatin-1 Stimulates CCL2-dependent Monocyte Migration and M1 Macrophage Polarization: Implications for Rheumatoid Arthritis Therapy // *Int J Biol Sci.* 2023;19(1):281–293. DOI: 10.7150/ijbs.77987.
7. Smolen J.S. Poor prognostic factors and unmet needs in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2025 Mar 1;64(Supplement_2):ii3-ii8. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf701. Erratum in: *Rheumatology (Oxford).* 2025 Mar 1;64(Supplement_2):ii25. doi: 10.1093/rheumatology/keaf180.
8. Karki R., Sharma B.R., Tuladhar S. et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes // *Cell.* 2021;184(1):149–168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
9. Laurindo L.F., de Maio M.C., Barbalho S.M. et al. Organokines in Rheumatoid Arthritis: A Critical Review // *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6193. DOI: 10.3390/ijms23116193.
10. Zhang M., Zhao C., Cheng Q. et al. A score-based method of immune status evaluation for healthy individuals with complete blood cell counts // *BMC Bioinformatics.* 2023;24(1):467. DOI: 10.1186/s12859-023-05603-7.
11. Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I., Martín-Rodríguez A., Martínez-Guardado I., Navarro-Jiménez E., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. The Role of Adipokines in Health and Disease // *Biomedicines.* 2023 Apr 27;11(5):1290. DOI: 10.3390/biomedicines11051290.
12. Vasileiadis G.K., Sayols S., Zhao S.S., Fatima T., Maglio C.. Adipokines and risk of rheumatoid arthritis: A two-sample multivariable Mendelian randomisation study // *PLoS One.* 2023 Jun 9;18(6):e0286981. DOI: 10.1371/journal.pone.0286981.