

Клиническое значение лептина при системной красной волчанке

Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Горбунова Ю.Н., Черкасова М.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучение частоты гиперлептинемии у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), ее взаимосвязи с клинико-лабораторными проявлениями заболевания, лекарственной терапией, а также другими метаболическими нарушениями.

Пациенты и методы. В поперечное исследование включено 46 женщин с достоверным диагнозом СКВ (медиана возраста 40 [31; 48] лет) и длительностью заболевания 3,0 [0,9; 9,0] года. Глюкокортикоиды (ГК) получали 38 (83%) больных, гидроксихлорохин — 35 (76%), иммуносупрессанты — 10 (22%), генно-инженерные биологические препараты — 5 (11%). У всех больных определены натощак уровни глюкозы, лептина, апOLIПРОТЕИНА В (АпоВ) и иммунореактивного инсулина, рассчитан индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (НОМА-IR). Повышенной считали концентрацию лептина $\geq 11,1$ нг/мл, АпоВ — $> 1,6$ мг/мл. Индекс НОМА-IR $\geq 2,77$ соответствовал наличию инсулинорезистентности (ИР).

Результаты и обсуждение. Гиперлептинемия обнаружена у 34 (74%) больных СКВ, повышенный уровень АпоВ — у 19 (41%), ИР — у 10 (22%). При гиперлептинемии реже встречались серозит, позитивность по антителам к двуспиральной ДНК (аДНК) и гипокплементемия, чаще — избыточная масса тела и ожирение, были ниже индекс SLEDAI-2K, уровень аДНК, выше — концентрация С3-компонента комплемента, инсулина, индекс НОМА-IR, индекс массы тела (ИМТ) и длительность заболевания ($p < 0,05$ для всех случаев). ИМТ < 25 кг/м² имели 26 (57%) женщин, у 14 (54%) из которых обнаружена гиперлептинемия. У пациенток с ИМТ < 25 кг/м² выявлена взаимосвязь концентрации лептина с длительностью заболевания ($r = 0,4$, $p = 0,04$), активностью СКВ по SLEDAI-2K ($r = -0,6$, $p = 0,003$), уровнем аДНК ($r = -0,6$, $p < 0,001$), С3-компонента комплемента ($r = 0,5$, $p = 0,01$), максимальной ($r = 0,7$, $p < 0,001$) и поддерживающей ($r = 0,5$, $p = 0,023$) дозами ГК. У больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² ($n = 20$) подобной взаимосвязи не отмечено.

Заключение. Гиперлептинемия выявлена у большинства женщин с СКВ, повышенный уровень АпоВ и ИР встречались гораздо реже. Для пациенток с гиперлептинемией характерны большая длительность и меньшая активность заболевания, а также наличие избыточной массы тела и ожирения, увеличение индекса НОМА-IR. У больных СКВ с нормальной массой тела концентрация лептина нарастала по мере увеличения дозы ГК.

Ключевые слова: лептин; системная красная волчанка; инсулинорезистентность; ожирение; апOLIПРОТЕИН В.

Контакты: Любовь Валерьевна Кондратьева; kondratyeva.liubov@yandex.ru

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Попкова ТВ и др. Клиническое значение лептина при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2021;15(6):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-61-66

Clinical significance of leptin in systemic lupus erythematosus

Kondratyeva L.V., Panafidina T.A., Popkova T.V., Gorbunova Yu.N., Cherkasova M.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to study the frequency of hyperleptinemia in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), its relationship with clinical and laboratory manifestations of the disease, drug therapy, and other metabolic disorders.

Patients and methods. The cross-sectional study included 46 women with a definite diagnosis of SLE (median age 40 [31; 48] years) and disease duration 3.0 [0.9; 9.0] years. Glucocorticoids (GC) were received by 38 (83%) patients, hydroxychloroquine — by 35 (76%), immunosuppressants — by 10 (22%), biologic disease-modifying antirheumatic drugs — by 5 (11%). In all patients, fasting levels of glucose, leptin, apOLIПРОТЕIN B (ApoB) and immunoreactive insulin were determined, and homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Concentration of leptin ≥ 11.1 ng/ml, ApoB — > 1.6 mg/ml were considered an elevated level. HOMA-IR index ≥ 2.77 corresponded to the presence of insulin resistance (IR).

Results and discussion. Hyperleptinemia was found in 34 (74%) patients with SLE, an increased level of ApoB — in 19 (41%), IR — in 10 (22%). In patients with hyperleptinemia, serositis, positivity for anti-double-stranded DNA (aDNA) and hypocomplementemia were less common, overweight and obesity were more frequent, the SLEDAI-2K index was lower, the aDNA level was lower, and the concentration of the C3 component of complement, insulin, HOMA-IR index, body mass index (BMI) and disease duration were higher ($p < 0.05$ for all cases). BMI < 25 kg / m² had 26 (57%) women, 14 (54%) of whom had hyperleptinemia. In patients with BMI < 25 kg / m², we found a relationship between leptin concentration and disease duration ($r = 0.4$, $p = 0.04$), SLE activity according to SLEDAI-2K ($r = -0.6$, $p = 0.003$), levels of aDNA ($r = -0.6$, $p < 0.001$), C3 component of complement ($r = 0.5$, $p = 0.01$), maximum ($r = 0.7$, $p < 0.001$) and supporting ($r = 0.5$, $p = 0.023$) GC doses. In patients with BMI ≥ 25 kg/м² ($n = 20$), no such relationship was observed.

Conclusion. Hyperleptinemia was found in the majority of women with SLE; elevated levels of ApoB and IR were much less common. Patients with hyperleptinemia are characterized by a longer duration and less activity of the disease, as well as the presence of overweight and obesity

and an increase in the HOMA-IR index. In SLE patients with normal body weight, the concentration of leptin increased along with GC dose elevation.

Key words: leptin; systemic lupus erythematosus; insulin resistance; obesity; apolipoprotein B.

Contact: Lyubov Valerienva Kondratyeva; kondratyeva.liubov@yandex.ru

For reference: Kondratyeva LV, Panafidina TA, Popkova TV, et al. Clinical significance of leptin in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-61-66

В клинической медицине постоянно идет поиск новых биохимических маркеров, предикторов течения и прогноза различных заболеваний. В связи с высокой распространенностью ожирения в последнее время особое внимание уделяют синтезируемым в жировой ткани адипоцитокинам (АЦК), в том числе лептину, который отвечает за регуляцию аппетита и энергетический баланс. В общей популяции лептин рассматривают как белок, связанный с ожирением и сердечно-сосудистым риском. У пациентов с избыточной массой тела и гиперлептинемией более вероятно развитие инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета (СД) 2-го типа и кардиоваскулярных осложнений [1]. За время, прошедшее с момента открытия лептина, были получены данные, свидетельствующие о важности этого белка как для регуляции метаболизма, так и для формирования иммунного ответа. Лептин стимулирует активацию макрофагов и секрецию провоспалительных цитокинов, продукцию В-клетками аутоантител, пролиферацию наивных CD4+ Т-клеток, ингибирует функцию регуляторных Т-лимфоцитов, усиливает Th17-хелперный ответ, поддерживает экспрессию протеинов, препятствующих апоптозу, что указывает на возможность его участия в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [2].

Системная красная волчанка (СКВ) является классическим ИВРЗ, при котором отмечаются нарушения как врожденного, так и приобретенного В- и Т-лимфоцитарного звеньев иммунного ответа. В большинстве исследований показано, что уровень лептина у больных СКВ выше, чем у лиц без ИВРЗ [3, 4], хотя в нескольких работах получены противоположные результаты [5, 6]. Редкая встречаемость СКВ у мужчин и увеличение концентрации лептина у женщин с данным заболеванием позволили предположить наличие взаимосвязи АЦК с полом [7]. Однако в целом данные о значении лептина при СКВ противоречивы.

Цель исследования — оценка частоты гиперлептинемии у пациентов с СКВ, ее взаимосвязи с клинико-лабораторными проявлениями заболевания, проводимой лекарственной терапией, а также с другими метаболическими нарушениями.

Пациенты и методы. В поперечное (кросс-секционное) исследование включено 46 женщин с СКВ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2019–2020 гг., подписавших информированное согласие.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз СКВ (по критериям American College of Rheumatology, ACR) 1997 г. [8, 9] и/или критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR 2012 г. [10].

Критерии исключения: сопутствующий СД 1-го или 2-го типа, гипергликемия натощак (уровень глюкозы в венозной

крови $\geq 6,1$ ммоль/л), прием сахароснижающих препаратов, беременность, лактация.

Медиана возраста пациенток составила 40 [31; 48] лет, длительности заболевания — 3,0 [0,9; 9,0] года. Клиническая характеристика больных СКВ представлена в табл. 1.

Активность СКВ определяли с помощью индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) [11]. На момент исследования у 5 (11%) женщин с достигнутой ремиссией / низкой активностью заболевания антиядерный фактор (АНФ) был отрицательным, хотя ранее неоднократно выявлялся в диагностическом титре. Для оценки необратимых изменений применяли индекс повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) [12].

У всех пациенток измеряли рост, массу тела, исследовали натощак уровни глюкозы, лептина (иммуноферментный анализ с помощью наборов DBS-Diagnostics Biochem Canada Inc.), аполипропротеина В (Апо В; иммуноферментный анализ, наборы Assaypro LLC) и иммунореактивного инсулина (наборы Elecsys для электрохемилюминесцентного анализатора Cobas e411, Roche Diagnostics). Повышенным считали уровень лептина $\geq 11,1$ нг/мл, АпоВ — $>1,6$ мг/мл. Индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) определяли по формуле: $\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5$ [13]. Значение индекса HOMA-IR $\geq 2,77$ соответствовало наличию ИР.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным — χ^2 (для малых частот — с поправкой Йейтса). Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана концентрации лептина составила 29,6 [10,3; 75,5] нг/мл. Повышенный уровень лептина обнаружен у 34 (74%) больных СКВ, АпоВ — у 19 (41%), ИР — у 10 (22%).

В отличие от женщин с нормальной концентрацией АЦК, у пациенток с гиперлептинемией реже диагностировали экссудативный серозит, позитивность по аДНК и гипокомплементемии: 25, 92, 92% и 0, 50, 47% соответственно ($p < 0,05$). Характеристика больных с гиперлептинемией и без нее представлена в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика больных СКВ (n=46)

Table 1. Characteristics of SLE patients (n=46)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [31; 48]
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,9; 9,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	15 (33)
алопеция	5 (11)
язвы слизистых оболочек	2 (4)
артрит	13 (28)
серозит	3 (7)
нефрит	4 (9)
нейропсихические нарушения	0
гематологические нарушения	16 (35)
изолированная положительная прямая проба Кумбса	3 (7)
Иммунологические нарушения, n (%):	
повышение уровня АНФ	41 (89)
позитивные аДНК	28 (61)
позитивные аSm	1 (2)
позитивные аФЛ	10 (22)
гипокомплементемия	27 (59)
Активность СКВ, n (%):	
ремиссия (SLEDAI-2K=0)	8 (17)
низкая (SLEDAI-2K=1–5)	17 (37)
средняя (SLEDAI-2K=6–10)	19 (41)
высокая (SLEDAI-2K ≥11)	2 (4)
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 8]
ИП SLICC, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Терапия:	
ГК, n (%)	38 (83)
суточная доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]
длительность приема ГК, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 9]
ГКХ, n (%)	35 (76)
иммуносупрессанты, n (%)	10 (22)
ГИБП (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	5 (11)
АФС, n (%)	8 (17)
СШ, n (%)	13 (28)

Примечание. аДНК – антитела к двуспиральной ДНК; аSm – антитела к Sm-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГКХ – гидроксихлорохин; АФС – антифосфолипидный синдром; СШ – синдром Шёгрена.

Пациентки с гиперлептеинемией по сравнению с женщинами с нормальным уровнем лептина имели более высокие индекс массы тела – ИМТ (26,1 [22,3; 28,1] кг/м² против 20,9 [19,3; 23,4] кг/м²; $p<0,001$), уровень инсулина (8,99 [6,64; 13,46] нг/мл против 5,30 [3,77; 6,13] нг/мл; $p<0,001$) и индекс НОМА-IR (2,05 [1,47; 2,81] против 1,18 [0,85; 1,45]; $p=0,006$), у них также чаще встречались избыточная масса тела и ожирение (59% против 0%; $p=0,001$). Значимых различий по содержанию в сыворотке крови глюкозы (4,9 [4,6; 5,2] ммоль/л против 5,0 [4,7; 5,3] ммоль/л; $p=0,4$) и АпоВ (1,6 [1,5; 1,7] мг/мл против 1,5 [1,4; 1,7] мг/мл; $p=0,6$), частоте ИР (29% против 0%; $p=0,09$) и повышенного АпоВ (44% против 33%; $p=0,8$) не выявлено.

Нормальная масса тела (ИМТ <25 кг/м²) была у 26 (57%) больных, у 14 (54%) из них имелась гиперлептеинемия. У женщин с нормальной массой тела обнаружена взаимосвязь концентрации лептина с длительностью заболевания ($r=0,4$, $p=0,04$), активностью СКВ по SLEDAI-2K ($r=-0,6$,

$p=0,003$), уровнем аДНК ($r=-0,6$, $p<0,001$), С3-компонента комплемента ($r=0,5$, $p=0,01$), максимальной ($r=0,7$, $p<0,001$) и поддерживающей ($r=0,5$, $p=0,023$) дозами ГК. Статистически значимой связи с длительностью терапии ГК не отмечено ($r=0,5$, $p=0,053$). У больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² ($n=20$) подобной взаимосвязи не выявлено.

Обсуждение. По данным проведенного исследования, у 74% больных СКВ отмечалась гиперлептеинемия, которая оказалась самым частым метаболическим нарушением. Увеличение уровня проатерогенных АпоВ и ИР встречалось гораздо реже. Для пациенток с повышенным уровнем лептина были характерны большая длительность СКВ и меньшая активность заболевания, а также наличие избыточной массы тела и ожирения. В то же время значительная часть женщин (41%) с гиперлептеинемией имела нормальную массу (ИМТ <25 кг/м²), что может свидетельствовать о наличии у них скрытого, или латентного, ожирения, поскольку лептин практически полностью синтезируется в жировой тка-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика больных СКВ с наличием и отсутствием гиперлептинемии
Table 2. Characteristics of SLE patients with and without hyperleptinemia

Показатель	СКВ с гиперлептинемией (n=34)	СКВ без гиперлептинемии (n=12)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [35; 48]	37 [28; 51]
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2; 9]*	0,7 [0; 5,0]
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 8]*	8 [5; 8]
ИП SLICC, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]	0 [0; 2]
аДНК, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,8 [10,6; 51,9]*	122,1 [41,5; 200,0]
С3, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,95 [0,74; 1,10]*	0,74 [0,57; 0,87]
С4, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,15 [0,10; 0,20]	0,14 [0,06; 0,17]
Терапия ГК, n (%)	30 (88)	8 (67)
Длительность приема ГК, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,0; 11,0]	1,8 [0,7; 8,0]
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]	8,8 [5; 10]
Максимальная доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [25; 60]	27,5 [10; 40]
Терапия:		
ГКХ, n (%)	27 (79)	8 (67)
иммуносупрессанты, n (%)	8 (24)	2 (17)
ГИБП (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	3 (9)	2 (17)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами без метаболических нарушений.

ни. В группе больных с нормальной массой тела концентрация АЦК нарастала по мере увеличения дозы ГК.

По данным когортных исследований, содержание лептина в крови больных СКВ сильно варьировалось. Причины такой гетерогенности остаются неясными, так как взаимосвязи с этнической принадлежностью, размером выборки, методом определения АЦК не обнаружено. Одним из возможных объяснений может быть различие по ИМТ и доле пациентов с избыточной массой тела и ожирением, взаимосвязь гиперлептинемии с которыми отмечена как в большинстве зарубежных работ [4], так и в нашем исследовании.

Показано, что введение лептина мышам линии NZB × NZW со спонтанно развивающейся волчанкой приводило к увеличению выработки аутоантител и ухудшало течение нефрита [14]. Однако у больных СКВ убедительных доказательств наличия связи между уровнем лептина и активностью или клиническими проявлениями заболевания до настоящего времени не получено [3, 4], а имеющиеся данные противоречивы. Так, в одной из работ выявлена ассоциация между большей концентрацией лептина и поражением почек [15], тогда как в другой зависимости протеинурии от АЦК не обнаружено [16]. D. Chougule и соавт. [6] показали, что содержание лептина в крови было ниже при нефрите и гипокомплементемии, но выше при фотосенсибилизации и гематологических проявлениях СКВ. По данным D. Afroze и соавт. [17], у больных СКВ с гиперлептинемией чаще встречались артриты, в то же время M. Wislowska и соавт. [18], наоборот, выявили более низкий уровень лептина при поражении суставов и центральной нервной системы. Отсутствие связи между концентрацией лептина и активностью СКВ продемонстрировано в нескольких исследовани-

ях [5, 15, 19–21], наряду с этим M. Vadacca и соавт. [22] сообщили о прямой, а D. Chougule и соавт. [6] — об обратной связи АЦК с индексами активности. Собственные результаты совпадают с выводами, сформулированными в одной из представленных работ [6], и свидетельствуют о том, что у женщин без гиперлептинемии активность заболевания выше и чаще встречаются иммунологические нарушения (повышение уровня аДНК, гипокомплементемия) и серозит.

У здоровых лиц кратковременное применение (до 1 нед) дексаметазона или больших доз преднизолона усиливало продукцию и высвобождение лептина из адипоцитов [23, 24], тогда как данных о влиянии экзогенных ГК на уровень лептина при ИВРЗ недостаточно. Отмечено увеличение уровня лептина на фоне терапии ГК при дерматомиозите и системных васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов [25]. Сходные, но статистически не значимые данные получены при идиопатическом ювенильном артрите через 3 мес терапии [26]. В то же время существуют работы, в которых сам факт применения ГК при СКВ и их доза не оказывали существенного влияния на концентрацию лептина [5, 19]

Известны два механизма, объясняющих влияние ГК на продукцию лептина: с одной стороны, они вызывают накопление жировой ткани за счет усиления дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, а с другой — стимулируют собственные рецепторы, непосредственно увеличивая синтез АЦК в зрелых клетках [27–29]. В нашем исследовании только у больных с нормальной массой тела имелась взаимосвязь максимальной и поддерживающей доз ГК с гиперлептинемией. Можно предположить, что в этом случае на увеличение концентрации лептина определенное влияние оказывала стимуляция ГК собственных рецепторов.

При СКВ, как и в общей популяции, уровень лептина коррелирует с развитием атеросклероза и его осложнений, а также с толщиной комплекса интима-медиа [30], жесткостью сосудистой стенки [22] и бляшками в сонных артериях [21]. Недавно был разработан многопараметрический индекс PREDICTS (Predictors of Risk for Elevated Flares, Damage Progression, and Increased Cardiovascular Disease in Patients with SLE — Предикторы риска обострения, прогрессирования повреждений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СКВ) [31], в который лептин включен наряду с тремя другими биомаркерами (липопротеинами высокой плотности с измененными провоспалительными свойствами, растворимым ФНО-подобным слабым индуктором апоптоза — sTWEAK — и гомоцистеином), возрастом и СД. Длительное наблюдение за женщинами с СКВ показало, что исходно высокий индекс PREDICTS ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

В то же время взаимосвязь лептина с ИР и изменениями липидного профиля у больных СКВ изучена мало, хотя известно, что уровень АЦК у них выше при наличии метаболического синдрома [30]. Ранее С.Р. Chung и соавт. [32] продемонстрировали связь лептина с ИР, а М. McMahon и соавт. [21] — с такими биомаркерами атеросклероза, как липопротеин а, провоспалительные липопротеины высокой плотности и окисленные фосфолипиды на АпоВ-содержащих частицах. Однако в работе К.Е. Sada и соавт. [33] концентрация лептина не зависела от ИР. В нашем исследова-

нии гиперлептинемия сопровождалась повышением уровня инсулина и, как следствие, индекса НОМА-IR. Более того, только в этой группе больных зарегистрирована ИР, хотя различия по частоте последней оказались недостоверными, вероятно из-за небольшого числа женщин с нормальным содержанием АЦК в сыворотке крови. В то же время нами не обнаружено ассоциации между гиперлептинемией и уровнем АпоВ, который является структурной основой липопротеинов низкой плотности, очень низкой плотности, хиломикрон и служит достоверным индикатором риска атеросклероза.

Закключение. Таким образом, в настоящем исследовании выявлена высокая частота гиперлептинемии у женщин с СКВ, развитие которой ассоциировалось с увеличением длительности и снижением активности заболевания, избыточной массой тела и использованием больших доз ГК. Несмотря на тесную взаимосвязь с ожирением, гиперлептинемия встречалась более чем у половины больных СКВ с ИМТ <25 кг/м². Повышенный уровень лептина при СКВ следует рассматривать как первый этап нарушений метаболизма, приводящих к ИР, а в дальнейшем — к предиабету и СД 2-го типа, тогда как проатерогенные нарушения липидного обмена связаны с ним в меньшей степени. Персонализированный подход к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена при СКВ должен включать определение уровня лептина, особенно при принятии решения о целевой поддерживающей дозе ГК у больных с нормальной массой тела.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Dessie G, Ayelign B, Akalu Y, et al. Effect of leptin on chronic inflammatory disorders: insights to therapeutic target to prevent further cardiovascular complication. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Jul 17;14:3307-22. doi: 10.2147/DMSO.S321311. eCollection 2021.
- Yuan Q, Chen H, Li X, Wei J. Leptin: an unappreciated key player in SLE. *Clin Rheumatol*. 2020 Feb;39(2):305-17. doi: 10.1007/s10067-019-04831-8. Epub 2019 Nov 9.
- Kuo CY, Tsai TY, Huang YC. Insulin resistance and serum levels of adipokines in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2020 Aug;29(9):1078-84. doi: 10.1177/0961203320935185. Epub 2020 Jun 30.
- Yuan Q, Zhang L, Tian Y, et al. Circulating leptin level, soluble leptin receptor level and their gene polymorphism in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 2020;38(6):1238-46. Epub 2020 Jun 30.
- De Sanctis JB, Zabaleta M, Bianco NE, et al. Serum adipokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2009 May;42(4):272-4. doi: 10.1080/08916930902828031.
- Chougule D, Nadkar M, Venkataraman K, et al. Adipokine interactions promote the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2018 Nov;111:20-27. doi: 10.1016/j.cyt.2018.08.002. Epub 2018 Aug 8.
- Barranco C. Systemic lupus erythematosus: Leptin linked to SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Nov;12(11):623. doi: 10.1038/nrrheum.2016.161. Epub 2016 Sep 22.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883.
- Lourenco EV, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production and inhibiting immune regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Sep 20;113(38):10637-42. doi: 10.1073/pnas.1607101113. Epub 2016 Sep 1.
- De Suosa Barbosa V, Francescantonio PL, Silva NA. Leptin and adiponectin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Rev Bras Reumatol*. Mar-Apr 2015;55(2):140-5. doi: 10.1016/j.rbr.2014.08.014. Epub 2014 Oct 24.
- Diaz-Rizo V, Bonilla-Lara D, Gonzalez-Lopez L, et al. Serum levels of adiponectin and leptin as biomarkers of proteinuria in lupus nephritis. *PLoS One*. 2017 Sep 12;12(9):e0184056. doi: 10.1371/journal.pone.0184056. eCollection 2017.
- Afroze D, Yousuf A, Ali R, et al. Serum leptin levels, leptin receptor gene (LEPR)

- polymorphism, and the risk of systemic lupus erythematosus in Kashmiri population. *Immunol Invest.* 2015;44(2):113-25. doi: 10.3109/08820139.2014.909457. Epub 2014 Nov 10.
18. Wislowska M, Rok M, Stepień K, Kuklo-Kowalska A. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2008 Mar; 28(5):467-73. doi: 10.1007/s00296-008-0526-7. Epub 2008 Jan 15.
19. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2002 Aug;22(4):138-41. doi: 10.1007/s00296-002-0216-9. Epub 2002 Jun 27.
20. Afifi AEA, Shaat RM, Gharbia OM, et al. Role of serum leptin levels and leptin receptor gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2020 Nov; 39(11):3465-72. doi: 10.1007/s10067-020-05120-5. Epub 2020 May 6.
21. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1619-24. doi: 10.1136/ard.2010.142737. Epub 2011 Jun 13.
22. Vadacca M, Zardi EM, Margiotta D, et al. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Intern Emerg Med.* 2013 Dec;8(8):705-12. doi: 10.1007/s11739-011-0726-0. Epub 2011 Nov 30.
23. Rieth N, Jollin L, Le Panse B, et al. Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men. *Eur J Appl Physiol.* 2009 Jan;105(2):309-13. doi: 10.1007/s00421-008-0904-6. Epub 2008 Nov 5.
24. Jollin L, Rieth N, Thomasson R, et al. Changes in adipokines but not in body composition after one week of prednisone intake in physically fit women. *Endocrine.* 2013 Apr; 43(2):444-6. doi: 10.1007/s12020-012-9816-7. Epub 2012 Oct 13.
25. Conklin LS, Merkel PA, Pachman LM, et al. Serum biomarkers of glucocorticoid response and safety in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and juvenile dermatomyositis. *Steroids.* 2018 Dec; 140:159-66. doi: 10.1016/j.steroids.2018.10.008. Epub 2018 Oct 21.
26. Markula-Patjas K, Valta H, Pekkinen M, et al. Body composition and adipokines in patients with juvenile idiopathic arthritis and systemic glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol.* Nov-Dec 2015;33(6):924-30. Epub 2015 Aug 27.
27. Tomabechi Y, Tsuruta T, Saito S, et al. Extra-adrenal glucocorticoids contribute to the postprandial increase of circulating leptin in mice. *J Cell Commun Signal.* 2018 Jun; 12(2):433-9. doi: 10.1007/s12079-017-0403-9. Epub 2017 Jul 25.
28. Malaise O, Relic B, Charlier E, et al. Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) is involved in glucocorticoid-induced and mineralocorticoid-induced leptin production by osteoarthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 4;18(1):219. doi: 10.1186/s13075-016-1119-6.
29. Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, et al. Cross-talk between adipose tissue and the HPA axis in obesity and overt hypercortisolemic states. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2014 Feb;17(2):63-77. doi: 10.1515/hmbci-2013-0068.
30. Demir S, Erten G, Artim-Esen B, et al. Increased serum leptin levels are associated with metabolic syndrome and carotid intima media thickness in premenopausal systemic lupus erythematosus patients without clinical atherosclerotic vascular events. *Lupus.* 2018 Aug;27(9):1509-16. doi: 10.1177/0961203318782424. Epub 2018 Jun 28.
31. Skaggs BJ, Grossman J, Sahakian L, et al. A Panel of Biomarkers Associates with Increased Risk for Cardiovascular Events in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Apr;3(4):209-20. doi: 10.1002/acr.2.11223. Epub 2021 Feb 19.
32. Chung CP, Long AG, Solus JF, et al. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus.* 2009 Aug;18(9):799-806. doi: 10.1177/0961203309103582.
33. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1545-52.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.09.2021/30.10.2021/2.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проведено за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Персонализированный подход к диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений при РА и СКВ» (AAAA-A20-120051490038-7).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A20-120051490038-7 «Personalized approach to the diagnosis and prevention of carbohydrate metabolism disorders and cardiovascular complications in RA and SLE».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кондратьева Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Панафидина Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Горбунова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>