УДК 612.017.1:616.72-002:616.13-004.6

Дурова О.А., Ларева Н.В.

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме: В настоящей работе представлены результаты обследования 108 больных ревматоидным артритом и 24 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. У пациенток с ревматоидным артритом установлено увеличение толщины комплекса интима-медиа, более выраженное в зависимости от возраста и стажа заболевания. При анализе цитокинового статуса обнаружено значительное повышение всех изученных показателей по сравнению с контрольной группой, однако зависимости от толщины комплекса интима-медиа не выявлено.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, цитокины, интима-медиа.

Durova O.A., Lareva N.V. THE CYTOKINES IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND INITIAL MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS.

Summary: This paper presents the results of a survey of 108 patients with rheumatoid arthritis and 24 healthy subjects matched for sex and age. In patients with rheumatoid arthritis found an increase in the thickness of the intima-media complex more pronounced depending on the age and length of illness. In the analysis of cytokine status showed a significant increase in all studied parameters compared with the control group, however, depending on the thickness of the intima-media complex have been identified.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, cytokines, intima-media.

Введение. Ревматоидный артрит является наиболее частым воспалительным заболеванием суставов, распространенность которого в популяции достигает 1% [4]. Данное заболевание способно не только привести пациента к инвалидности, но и сократить продолжительность его жизни [4, 10]. Первое место среди причин преждевременной смертности больных РА занимает кардиоваскулярная патология: инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность, инсульт [10].

Согласно современным представлениям, атеросклероз является многофакторным заболеванием, в основе которого лежат два взаимосвязанных процесса: нарушение метаболизма липидов и воспаление сосудистой стенки [2, 3, 5, 12, 14]. Предполагается, что ускоренное развитие атеросклероза фактически является своеобразным внесуставным проявлением ревматоидного артрита [4].

В настоящее время доказана роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек играет хроническое воспаление, ключевую роль в нем выполняют Т-лимфоциты. Продуцированный Т-лимфоцитами интерферон- γ оказывает прямое цитотоксическое влияние на миофибробласты, ингибируя их пролиферацию. Повышенное содержание ФНО- α и интерлейкина-6 отмечено в группах больных с острым коронарным синдромом [1].

В связи с этим изучение механизмов развития атеросклероза у больных ревматоидным артритом приобретает большое значение, так как дает возможность для совершенствования методов терапии.

Материалы и методы. В настоящей работе представлены результаты обследования 108 женщин, больных ревматоидным артритом, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Краевой клинической больницы г. Читы. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался на основании общепринятых методов: данных анамнеза заболевания, клинического обследования, исследования ревматоидного фактора, проведения рентгенографии суставов.

Критериями включения в исследование служили: диагноз ревматоидный артрит, женский пол, возраст от 18 до 65 лет. Критериями исключения из исследования явились: поражения суставов другой этиологии; период обострения хронических заболеваний; острые со-

матические заболевания; врожденные и приобретенные пороки сердца; алкоголизм и хроническая алкогольная интоксикация; период беременности и лактации; онкологическая патология; эндокринные заболевания; нарушение функции органов дыхания ДН II-III; заболевания крови; заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией.

Исследование комплекса интима-медиа проводилось при дуплексном сканировании общих сонных артерий на аппарате «LogiqBookXP», «General Elektrics», США.

При исследовании цитокинов использовали наборы реагентов для иммуноферментного определения концентрации IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, ФНО- α в сыворотке крови. Наборы предназначены для количественного определения указанных цитокинов в биологических жидкостях и культуральных средах, в том числе в сыворотке крови. Исследование данных цитокинов выполняли согласно описанию фирмы «Вектор-Бест», Россия г. Новосибирск.

Группой сравнения явились практически здоровые лица, сопоставимые по полу и возрасту, в количестве 24 человек.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 6.1; в связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, применялись напараметрические методы анализа. Исходные данные представлены в виде медианы (Ме) и 25 и 75 процентилей. Сравнения нескольких групп осуществлялось по методу Крускала — Уоллиса, парные сравнения 2-х независимых групп проводилось методом Манна - Уитни. Статистически значимыми считали отличия при р<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Всем пациенткам проведено исследование комплекса интима-медиа (табл.1), при этом установлено, что у пациенток с ревматоидным артритом имелась тенденция к увеличению данного показателя по сравнению контрольной группой на 23%, однако выявленные различия не были статистически значимыми. В связи с этим было решено разделить исследуемую группу на две подгруппы в зависимости от толщины комплекса интима-медиа, за рубежный показатель взята медиана в исследуемой группе — 0,08 см. В 1 подгруппу было включено 52 пациентки, , во вторую подгруппу вошли 56 больных.

Таблица 1 Толщина комплекса интима-медиа у пациенток с РА и в контрольной группе Me [25; 75].

	Контроль (n=24)	Все пациентки с ревматоидным артритом (n=108)	Подгруппа пациенток с ревматоидным артритом с $TUM \le 0.08$ см (n=52)	Подгруппа пациенток с ревматоидным артритом с ТИМ > 0,08 см (n=56)
ТИМ(см)	0,065 [0,06;0,09]	0,08 [0,06; 0,1]	0,06 [0,05;0,072]	0,1 [0,09;0,12]*

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с контролем P< 0,001.

Средний возраст больных ревматоидным артритом был сопоставим с контролем, при среднем стаже заболевания 84 месяца (табл.2). Во второй подгруппе пациенток установлен более длительный стаж заболевания на 60% (p<0,01) и более старший возраст – на 44% (p<0,001) по сравнению с первой подгруппой. По среднему возрасту вторая подгруппа превышала контрольные значения на 52% (p<0,001).

Клиническая характеристика групп (Ме [25; 75])

Таблица 2

	Контроль (n=24)	Все пациентки	Подгруппа пациенток с	Подгруппа пациенток с			
		с ревматоидным	ревматоидным артритом	ревматоидным артритом с			
		артритом (n=108)	с ТИМ ≤ 0,08 мм (n=52)	ТИМ >0,08 мм (n=56)			
Возраст,	37,5	50 [35; 57,5]	39,5 [28,5; 45,5] ##	57 [51; 61,5] *			
лет	[35;45,5]						
Стаж РА,	-	84 [36; 132]	60 [21; 108] #	96 [48; 186]			
мес							

Примечание: * - статистическая значимость различий по сравнению с контролем P < 0.001, # — статистическая значимость различий в подгруппах пациенток с PA p < 0.01, ## — статистическая значимость различий в подгруппах пациенток с PA p < 0.001.

У всех пациенток с ревматоидным артритом обнаружены более высокие концентрации всех изучаемых цитокинов по сравнению с контролем (табл.3). Так, содержание ИЛ-1 β было увеличено на 105% (p<0,01), ИЛ-6 — на 108% (p<0,01), ФНО— α — на 78% (p<0,05). Медианное значение ИЛ-4 и ИЛ-10 в контрольной группе было ниже порога определения. Статистически значимых отличий в концентрации исследуемых цитокинов в подгруппах пациенток в зависимости от толщины КИМ обнаружено не было.

Таблица 3 Концентрация некоторых цитокинов у пациенток с ревматоидным артритом в зависимости от толщины комплекса интима-медиа (Ме [25; 75])

	Контроль	Все пациентки с	Подгруппа пациен-	Подгруппа паци-	Статистическая
	(n=24)	ревматоидным	ток с ревматоид-	енток с ревмато-	значимость
		артритом	ным артритом с	идным артритом с	различий между
		(n=108)	ТИМ ≤ 0,08 мм	ТИМ>0,08мм	подгруппами
			(n=52)	(n=56)	пациенток с РА
ИЛ-1β	2,38	4,89 [2,97; 6,88]	4,6 [2,84; 7,6] *	5,45 [3,55;6,79] **	н/д
	[1,92;3,78]	**			
ИЛ-4	0 [0; 0,25]	2,67 [0,25;20,83]	2,67 [0,28;14,2] ***	4,46 [0,24;22,34]	н/д
		***		***	
ИЛ-6	1,94	4,03 [2,24;5,55]	3,57 [2; 5,29]	4,36 [3,01;5,79]	н/д
	[1,64;2,84]	**		***	
ИЛ-10	0 [0; 0]	2,95 [0;21,77]	2,56 [0;20,11] ***	4,17 [0;21,77] **	н/д

ΦΗΟα	2,11 [1,58;	3,75 [2,04;5,2] *	3,4 [2; 5,02]	4,04 [2,38;5,27] **	н/д
	3,1]			_	

Примечание:* - статистическая значимость различий по сравнению с контролем P < 0.05, ** - статистическая значимость различий по сравнению с контролем P < 0.01, *** - статистическая значимость различий по сравнению с контролем P < 0.001, н/д — не достоверно.

Ряд многочисленных эпидемиологических и клинических исследований убедительно продемонстрировали, что изменение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии является ранним маркером системного атеросклероза [7, 8, 9, 13]. В нашем исследовании установлено увеличение данного показателя у всех больных с ревматоидным артритом.

В связи с тем, что с возрастом увеличивается вероятность атеросклеротического поражения сосудов [1, 3, 4, 7], мы проанализировали связь между изучаемыми показателями ремоделирования сосудистой стенки и возрастом. Обнаружено, что в группу пациенток с большей толщиной комплекса интима-медиа вошли лица, более старшего возраста.

В настоящее время показано, что цитокины, в частности ФНО-а, ИЛ-1 играют важную роль в процессах атеросклероза [1], хотя, безусловно, повышение уровня провоспалительных цитокинов является не единственным механизмом атерогенеза. Также известно, что провоспалительные цитокины занимают значимое место в патогенезе ревматоидного артрита, именно с возможностью манипулировать цитокиновой сетью связаны успехи современной медицины [6, 11]. В нашем исследовании выявлено выраженное повышение уровня всех исследуемых цитокинов, как в группе с толщиной комплекса интима-медиа менее 0,08см, так и с большей толщиной комплекса. Однако, статистически значимой разницы между группами больных установлено не было, что, вероятно, связано с цитокиновой бурей при ревматоидном артрите, и вклад цитокинов в развитие атеросклероза на этом фоне продемонстирован не так значимо, как при других заболеваниях, сопровождающихся развитием атеросклероза [1, 3].

Выволы:

- 1. У пациенток с ревматоидным артритом обнаружено увеличение толщины комплекса интима-медиа в зависимости от возраста и стажа заболевания.
- 2. Установлено, что у больных ревматоидным артритом отмечается повышение концентрации про— и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, независимо от толщины комплекса интима-медиа.

Литература:

- 1. Иммуновоспалительные аспекты атеросклероза / Н.А. Яицкий [и др.] // Фундаментальные исследования в области атеросклероза. 2007. Т.7, №1. С.30-36.
- 2. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения/ А.Н. Климов, Н.Г. Ни-куличева. СПб.: Наука. 1999, 505 с.
- 3. Нагорнев, В.А. Атерогенез и воспаление / Нагорнев В.А., Яковлева О.А., Рабинович В.С.// Мед. Акад. Журн. 2001. Т1., №1. С.139-150.
- 4. Насонов, Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии/ Е.Л. Насонов// Вестник РАМН. 2003. №7. С. 6-10.
- 5. Титов, В.Н. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот / В.Н. Титов, С.Г. Осипов. М.:Фонд "Клиника XXI века", 2004. 281 с.
- 6. Цитокиновая регуляция иммунных реакций при ревматоидном артрите / В.С. Свиридова [и др.] // Цитокины и воспаление. 2010. Т.9, № 2. С.3-6.
- 7. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. / M.L. Bots [et al.] // Hypertension. 1992. Vol.19, №6, Pt. 2. P.717–720.
- 8. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study / G. Heiss [et al.] // Am. J. Epidemiol. 1991. Vol. 134, №3. P.:250–256.
- 9. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study / M. Zureik [et al.] //. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. − 2000. − Vol.20, №6. − P.1622−1629.
- High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors / I.D. del Rincon [et al.] // Arthritis Rheum. 2001. Vol.44. P.2737-2745.
- 11. Izomaki, P. Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis / P. Izomaki, J. Punnonen // Ann. Med. 1997. Vol. 29, №6. P. 499-507.
- 12. Libby, P. Inflomation, atherosclerosis, and coronary artery disease / P. Libby // Nature. 2002. Vol.420 (6917). P.868-874.
- 13. Relative Importance of Various Risk Factors for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis versus Coronary Heart Disease Incidence. The Atherosclerosis Risk In Communities Study /A.R. Sharrett [et al.] // Am. J. Epidemiol. 1999. Vol.149. P.843–852.
- 14. Soceio, R.E. / Intercellular cholesterol transport / R.E. Soceio, J.L. Breslow // Arteriosclerosis. Tromb. Vasc. Biol. 2004. Vol.24, №7. P.1150-1160.