
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ

А.В. Сафроненко

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ГОУ ВПО РостГМУ МЗиСР РФ
пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022

Г.Г. Харсеева

Кафедра микробиологии
ГОУ ВПО РостГМУ МЗиСР РФ
пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022

Е.А. Выставкина

Ревматологическое отделение
ГУЗ «Областная больница № 2»
ул. 1-й Конной Армии, 33, Ростов-на-Дону, Россия, 344029

А.А. Демидова

Кафедра медицинской и биологической физики
ГОУ ВПО РостГМУ МЗиСР РФ
ул. Фурмановская, 100, Ростов-на-Дону, Россия, 344068

И.А. Демидов

Кафедра внутренних болезней № 2
ГОУ ВПО РостГМУ МЗиСР РФ
ул. Фурмановская, 100, Ростов-на-Дону, Россия, 344068

Статья посвящена изучению роли воспаления в развитии висцеральных поражений и сосудов при ревматоидном артрите как аутоиммунном заболевании с выраженным воспалительным компонентом. Установлено, что общие маркеры воспаления и провоспалительные цитокины повышены у больных ревматоидным артритом играют патогенетическую роль в повышении артериального давления и развитии хронической болезни почек.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, воспаление, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, цитокины.

Благодаря исследованиям последних лет доказано, что обязательным компонентом артериальной гипертензии (АГ) является эндотелиальная дисфункция [4]. Основная роль в развитии эндотелиальной дисфункции принадлежит «окислительному стрессу», который может развиваться на фоне нарушения функций фагоцитарных клеток, снижения антиоксидантной защиты, разбалансировки цитокиновой сети [3]. Циркулирующие активированные мононуклеарные фагоциты, продуцируя провоспалительные цитокины, способствуют увеличению экспрессии на эндотелиальных клетках ряда адгезивных молекул, секреции эндотелием провоспалительных интерлейкинов и металлопротеиназ, воспалению интимы сосудов, а также изменяют сократимость гладкомышечных клеток сосудов, результатом чего является изменение тонуса сосудов [2]. Таким образом, иммунологический механизм может способствовать сосудистой эндотелиальной дисфункции, нарушению то-

нуса сосудов, изменению артериального давления (АД), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в почках, особенно у больных с аутоиммунными заболеваниями с выраженной продукцией провоспалительных медиаторов, к которым можно отнести ревматоидный артрит (РА).

Несмотря на полученные данные о корреляции почечного кровотока с уровнем интерлейкина-6 у здоровых мужчин [5], недостаточно доказательных сведений о влиянии аутоиммунного воспаления синовиальных оболочек на риск развития почечной патологии. В некоторых крупных проспективных эпидемиологических работах показана прогностическая значимость повышения С-реактивного белка (С-РБ)-маркера воспаления — в отношении развития почечной патологии [6]. Для оценки состояния цитокинового звена иммунитета и его вклада в патогенез повышенного АД, висцеропатий у больных ревматоидным артритом требуется комплексное изучение иммуномодуляторных пептидов.

Целью работы явилось определить связь изменений цитокинового профиля у больных РА с развитием АГ и почечной дисфункции.

Материалы и методы. Основу работы составили результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного обследования 125 больных РА (96 (76,8%) женщин и 29 (23,2%) мужчин). Возраст больных клинической группы варьировал от 20 до 78 лет, в среднем составил $56,9 \pm 1,3$ лет. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст 18 лет и старше, доказанный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 года, информированное согласие. Критериями исключения явились клинически значимые заболевания внутренних органов: умеренная и тяжелая формы хронической недостаточности кровообращения, органическая патология почек, не связанная с РА, печеночная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП) 4—5 стадии ($СКФ \leq 29$ мл/мин./1,73 м²).

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью мониторов Cardio Tens-01 и Meditech card(x)plore (Венгрия). Изучение функционального состояния почек включало общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, определение СКФ по формулам Кокрофта—Гаулта и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), ультразвуковое исследование почек, оценивали наличие и выраженность микроальбуминурии (МАУ), протеинурии.

При биохимическом анализе крови производилось определение креатинина, мочевой кислоты, мочевины. Иммунологическое исследование включало определение С-РБ в сыворотке крови методом латекс-агглютинации полуколичественным способом, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем. Содержания фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), γ -интерферона (ИФ- γ) в сыворотке крови.

Содержание вышеперечисленных цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Результаты исследования были обработаны с помощью компьютерной программы Statistica 7.0 с применением методов описательной статистики и корреляционно-регрессионного анализа.

По результатам офисного измерения АД в амбулаторных медицинских учреждениях АГ у больных РА была выявлена у 41 (32,8%) пациента. Методом СМАД АГ в соответствии с критериями ВНОК была выявлена у 62 (49,6%) больных. Из них у 17 (13,6%) пациентов наблюдалась рефрактерная АГ. Показатели уровней АД у больных РА на фоне и при отсутствии АГ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели офисного измерения АД и суточного мониторинга АД у больных РА и в контрольной группе (M ± m)

Показатель	РА + АГ (n = 62)	РА (n = 63)	Контрольная группа (n = 30)
Офисное САД, мм рт. ст.	148,3 ± 2,1*•	123,4 ± 1,5	125,2 ± 1,3
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,9 ± 2,3*•	77,5 ± 1,9	72,3 ± 2,1
САД-24, мм рт. ст.	140,5 ± 2,8*•	119,5 ± 2,3	121,9 ± 1,5
ДАД-24, мм рт. ст.	88,1 ± 1,8*•	75,8 ± 2,3	81,2 ± 2,8
Вариабельность САД, мм рт. ст.	16,5 ± 1,7*•	11,6 ± 2,6	11,4 ± 2,3
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	13,6 ± 2,3	11,1 ± 1,8	11,2 ± 2,7
СНС САД, %	4,2 ± 1,7*•	7,5 ± 1,2	7,9 ± 1,8
СНС ДАД, %	7,3 ± 1,8*	12,6 ± 1,7	10,03 ± 1,3

Примечание: * — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$, • — достоверные отличия по сравнению с группой больных РА без АГ при $p < 0,05$, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, СНС — степень ночного снижения.

В группе больных РА в сочетании с артериальной гипертензией АД при офисном измерении и СМАД было достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными РА без АГ и контрольной группой. Для суточного профиля АД больных РА в сочетании с АГ характерно достоверное отсутствие адекватного снижения САД и ДАД в ночные часы, а также повышение показателей нагрузки САД и ДАД за все периоды мониторинга по сравнению с таковыми у больных РА без АГ.

При распределении больных по степени ночного снижения АД выявлено, что среди пациентов РА с нормальным уровнем АД преобладали больные с оптимальной степенью ночного снижения АД (дипперы) ($n = 56, 88,9\%$). Суточный профиль АД с недостаточной степенью ночного снижения АД (нон-дипперы) встречался среди этих пациентов в 11,1% ($n = 7$). Среди пациентов с АГ и РА также преобладали дипперы ($n = 41, 66,1\%$), однако наблюдалось увеличение числа нон-дипперов ($n = 16, 25,8\%$), а в 8,1% ($n = 5$) отмечалось повышение АД в ночное время (найт-пикеры). Таким образом, среди пациентов с РА и АГ повышалось количество больных с недостаточной степенью ночного снижения АД.

Таким образом, у больных РА по результатам СМАД установлена высокая частота АГ, превышающая соответствующие показатели общепопуляционной распространенности АГ, и данные, полученные при офисном измерении АД.

Среди больных РА ХБП выявлялась у 47 (37,6%) больных. При этом 1-я стадия ХБП была установлена у 5 (4%) пациентов: у 4 пациентов на основании выявления МАУ, а у одного больного — на основании эритроцитурии. Незначительное снижение СКФ (60—89 мл/мин./1,73 кв. м) было отмечено у 26 (20,8%) больных РА со 2-й стадией ХБП. У 16 (12,8%) больных с 3-й стадией ХБП имелось умерен-

ное снижение СКФ в диапазоне 30—59 мл/мин./1,73 кв. м. Нормальная или повышенная СКФ (90 и более мл/мин./1,73 кв. м) была определена у 78 больных РА (62,4%). Обращает внимание малый удельный вес больных РА с нормальной или повышенной СКФ (90 и более мл/мин./1,73 кв. м) среди больных с ХБП. Возможно, для развития гипофильтрации при РА нехарактерно наличие предшествующей гиперфильтрационной фазы.

В общем по группе МАУ наблюдали в 23,2% ($n = 29$), а протеинурия выявлялась в 13,6% ($n = 17$). Средний уровень креатинина у больных РА составил $79,4 \pm \pm 1,8$ мкмоль/л, размах колебания соответствовал от 61 мкмоль/л до 135 мкмоль/л. Гиперкреатинемия наблюдалась в 9 случаях (7,2%). У пациентов РА мочевины крови колебалась от 2,9 ммоль/л до 13,7 ммоль/л, в среднем составив $5,9 \pm 0,2$ ммоль/л. Увеличение концентрации мочевины выше нормы выявлялось у 9 больных (7,2%). У пациентов с РА мочевины имела среднюю величину $267,3 \pm 10,3$ мкмоль/л при диапазоне колебаний от 128 мкмоль/л до 650 мкмоль/л. Повышение мочевины выше нормы в клинической группе наблюдалось в 17,6% ($n = 22$). У всех больных РА при присоединении ХБП была выявлена лейкоцитурия. Как известно, лейкоцитурия является маркером интерстициального нефрита лекарственного либо инфекционного генеза. Содержание эритроцитов и цилиндров было в норме. При ультразвуковом исследовании было установлено небольшое снижение толщины паренхимы почек в 44,8% ($n = 56$), которое может быть связано с нефросклерозом.

Содержание цитокинов крови у больных РА в целом по группе, а также при присоединении АГ или ХБП, отражено в табл. 2. Анализ представленной информации позволил выявить, прежде всего, многократное возрастание у больных РА содержания в крови ФНО- α : при сочетании с АГ — в 10,9 раз ($p < 0,001$), а при присоединении ХБП — в 9,21 раз ($p < 0,001$). В целом по больным по сравнению с контрольной группой уровень ФНО- α в крови возрастал в 7,93 раза ($p < 0,001$). Относительно других провоспалительных цитокинов у больных РА выявлено повышение по сравнению с нормальным уровнем концентрации ИЛ-6: в целом по группе — на 68,1% ($p < 0,05$), при присоединении АГ — в 3,45 раза ($p < 0,001$) и при сочетании с ХБП — в 2,92 раза ($p < 0,001$) (табл. 2). У больных РА наблюдалось многократное возрастание концентрации ИФ- γ в крови относительно нормальных значений: в общем по группе — в 17,3 раза ($p < 0,001$), при сочетании с АГ — в 24,8 раза ($p < 0,001$), при присоединении ХБП — в 21,8 раза ($p < 0,001$). Межгрупповых различий концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у пациентов с РА и контрольной группой обнаружено не было ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля и маркеры воспаления у больных РА и в контрольной группе ($M \pm m$)

Показатель	Больные РА ($n = 125$)	РА + АГ ($n = 62$)	РА + ХБП ($n = 47$)	Контрольная группа ($n = 30$)
ИЛ-4, пг/мл	$7,23 \pm 0,35$	$7,42 \pm 0,47$	$7,74 \pm 0,52$	$6,81 \pm 0,49$
ИЛ-6, пг/мл	$2,79 \pm 0,35^*$	$5,73 \pm 0,26^*$	$4,85 \pm 0,34^*$	$1,66 \pm 0,05$
ФНО- α , пг/мл	$4,52 \pm 0,82^*$	$6,21 \pm 0,46^*$	$5,25 \pm 0,13^*$	$0,57 \pm 0,02$
ИФ- γ , пг/мл	$36,58 \pm 4,58^*$	$52,35 \pm 5,14^*$	$45,93 \pm 4,89^*$	$2,11 \pm 0,08$
С-РБ, мг/л	$6,75 \pm 0,92^*$	$8,76 \pm 0,89^*$	$9,22 \pm 0,74^*$	$1,73 \pm 0,06$
ЦИК, ед. опт. пл.	$113,29 \pm 6,25^*$	$121,85 \pm 4,92^*$	$135,63 \pm 5,18^*$	$47,62 \pm 2,45$

Примечание: * — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

Содержание маркера воспаления С-РБ и уровень ЦИК были выше ($p < 0,05$) по сравнению с величинами контрольной группы. Таким образом, у больных РА в крови было повышено содержание общих маркеров воспаления и провоспалительных цитокинов. При присоединении АГ либо ХБП содержание провоспалительных цитокинов повышалось по сравнению с показателями, определенными в общем по группе.

Проведение корреляционно-регрессионного анализа выявило наличие тесной прямой достоверной взаимосвязи между средним артериальным давлением и содержанием в крови ФНО- α ($r = 0,82, p < 0,001$), ИЛ-6 ($r = 0,74, p < 0,001$), ИФ- γ ($r = 0,71, p < 0,001$), С-РБ ($r = 0,71, p < 0,001$). Связь между СКФ и провоспалительными факторами была тесной обратной достоверной: относительно к ФНО- α ($r = -0,78, p < 0,001$), ИЛ-6 ($r = -0,72, p < 0,001$), ИФ- γ ($r = -0,71, p < 0,001$), С-РБ ($r = -0,70, p < 0,001$).

Нормальная функция иммунной системы строится на равноценной продукции про- и противовоспалительных цитокинов. При изучении системы цитокинов у больных РА нами установлено увеличение в сыворотке крови содержания провоспалительных цитокинов, в то время как уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 достоверно не отличался от соответствующих показателей контрольной группы. Вероятными индукторами секреции указанных цитокинов могут служить эндотоксины, а также реактивные формы кислорода, продукты перекисного окисления липидов, которые посредством активации ядерных факторов транскрипции способствуют усилению секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами [1]. Подводя итоги, следует отметить, что провоспалительные цитокины и С-РБ — показатели неспецифического воспаления, играют важную роль в поражении висцеральных органов и сосудов при РА. В основе данной взаимосвязи, по-видимому, лежат единые нейрогуморальные механизмы развития неспецифического воспаления и висцеропатий.

Выводы

1. Активация системы цитокинов у больных РА сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов.
2. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных РА имеет достоверную связь с основными клиническими проявлениями артериальной гипертензии и хронической болезни почек.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н., Рогоза А.Н. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью // Кардиологический вестник. — 2007. — Т. 2. — № 2. — С. 45—49.
- [2] Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью // Тер. арх. — 2007. — № 12. — С. 62—67.
- [3] Радаева О.А., Новикова Л.В., Аношкина Г.Б. Цитокиновый профиль у больных с артериальной гипертензией // Аллергология и иммунология. — 2007. — Т. 8. — № 1. — С. 86.
- [4] Фрейдлин И.С., Старикова Э.А. Эндотелиальная клетка как мишень действия бактерий и их компонентов // Медицинский академический журнал. — 2010. — № 4. — С. 95—106.

- [5] *Koffler S., Nickel T., Weis M.* Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2005. — V. 108. — N 3. — P. 205—213.
- [6] *Makita S., Nakamura M., Hiramori K.* The association of C-reactive protein levels with carotid Intima-media complex thickness and plaque formation in the general population // *Stroke*. — 2005. — V. 36. — P. 2138—2142.

**IMMUNOLOGICAL ASPECTS
OF THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION
AND RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS
WITH CHRONIC DISEASES OF JOINTS**

A.V. Safronenko

Department of Pharmacology and clinical pharmacology
RostGMU
Nahichevan str., 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022

G.G. Harseeva

Department of Microbiology № 2
RostGMU
per. Nahichevan, 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022

E.A. Vystavkina

Department of Rheumatology
Regional Hospital № 2
1st Mounted army str., 33, Rostov-on-Don, Russia, 344029

A.A. Demidova

Department of medical and biological physics
RostGMU
Furmanovskay str., 100, Rostov-on-Don, Russia, 344068

I.A. Demidov

Department of of therapy № 2
RostGMU
Furmanovskay str., 100, Rostov-on-Don, Russia, 344068

The article is devoted to the study of the role of inflammation in the vascular lesions and visceral development in rheumatoid arthritis as autoimmunom disease with a pronounced inflammatory component. Found that common markers of inflammation and proinflammatory cytokines in patients with elevated pathogenetic played a role in rheumatoid raising blood pressure and chronic kidney disease.

Key words: rheumatoid arthritis, inflammation, hypertension, chronic kidney disease, cytokines.