

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

TUMOR-A NECROSIS FACTOR AND LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**I. Totrov
S. Ambalova
R. Enaldieva
Z. Djikaeva
A. Medoeva
I. Antoniadi
E. Ulubieva
A. Medoeva
A. Kupreeva
Z. Albegova**

Summary. Purpose of research is Determination of clinical-pathogenetic and prognostic significance of tumor necrosis factor- α and lipid spectrum in the development of cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis.

The results of the study of immuno-inflammatory mechanisms involving tumor necrosis factor- α , lipids and lipoproteins in rheumatoid arthritis depending on the form, activity and stage of the disease are presented. The data on the influence of inflammation on atherogenesis, on the development of cardiovascular pathology in RA patients are presented.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular pathology, cytokines, tumor necrosis factor- α , dyslipidemia, lipid spectrum.

Тотров Игорь Николаевич

Д.м.н., доцент, ФГБУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России; ФГБУН Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ
igor.totrov@yandex.ru

Амбалова Сима Асланбековна

Д.м.н., профессор, ФГБУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России; ФГБУН Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ
ambalova1947@mail.ru

Еналдиева Роза Викторовна

Д.м.н., профессор, ФГБУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ
641087@mail.ru

Джикаева Зарина Сергеевна

К.м.н., доцент, ФГБУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ
dzhikaeva1956@mail.ru

Медоева Альбина Анатольевна

К.м.н., доцент, ФГБУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ
medoewa@yandex.ru

Антониади Илона Владимировна

К.м.н., доцент, ФГБУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ
ilona-antoniadi@yandex.ru

Улубиева Елена Арсеновна

К.м.н., доцент, ФГБУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ
elena.ulubieva@yandex.ru

Медоева Аллана Станиславовна

К.м.н., ассистент, ФГБУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ
alana-medoeva@rambler.ru

Купеева Алина Муратбековна

М.н.с., ФГБУН Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ
kupreeva-alina1@mail.ru

Албегова Зарина Ахсарбековна

Лаборант, ФГБУН Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ
albegova.81@mail.ru



Введение

Ревматоидный артрит (РА) считается хроническим системным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, которое сопровождается, преимущественно, поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита [2,4,8].

Частота РА в популяции встречается от 0,5 до 1,5%, а смертность достигает выше 70%, чем в популяции.

В настоящее время ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РА считают кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, которые наблюдаются и на ранних стадиях заболевания [5].

Большинство исследователей предпочтение отдают иммуновоспалительным механизмам, лежащим в основе патогенеза РА и атеросклероза, которые рассматриваются с позиции «воспалительного» проявления патологии [1,3,14,15]. Развитие атеросклероза и риск кардиоваскулярной патологии расценивается как системное проявление РА [17]. С указанной позиции значительное внимание уделяется иммунологическим маркерам атеросклероза (С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А), провоспалительным цитокинам и дисфункции эндотелия.

НО-α — внеклеточный белок, который отсутствует в крови здорового человека, активно вырабатывается при воспалении, аутоиммунизации, опухолях. Главная роль ФНО-α — участие в воспалительных и иммунных реакциях. Цитокин способствует увеличению Т- и В-лимфоцитов, движению нейтрофилов в очаг воспаления, «прилипанию» нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов к внутренней оболочке сосудов в месте воспаления. Способствует повышению сосудистой проницаемости в зоне развития воспаления. ФНО-α влияет на гемопоэз, тормозит размножение эритроцитов, лимфоцитов и клеток белого ростка

Аннотация. Целью исследования является определение клиничко-патогенетической и прогностической значимости фактора некроза опухоли-α и липидного спектра в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом.

Изложены результаты исследования по изучению иммуновоспалительных механизмов с участием фактора некроза опухоли-α, липидов и липопротеинов при ревматоидном артрите в зависимости от формы, активности и стадии заболевания. Представлены данные о влиянии воспаления на атерогенез, на развитие кардиоваскулярной патологии у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярная патология, цитокины, фактор некроза опухоли-α, дислипидемия, липидный спектр.

кроветворения, но если кроветворение по какой-то причине подавлено, то ФНО будет его стимулировать.

ФНО-α регулирует деятельность нервной и эндокринной систем. Именно α-форма ФНО оказывает влияние на системные проявления иммунитета, воспаление и регуляцию метаболизма, обладает способностью расщеплять жир и дезактивировать фермент, участвующий в накоплении липидов. Высокие концентрации цитокина приводят к кахексии.

ФНО-α активизирует свертывающую систему крови и таким образом препятствует дальнейшему распространению инфекции, формируя микротромбы.

Повышение уровня ФНО-α провоцирует хроническую сердечную недостаточность, вызывает обострение бронхиальной астмы.

При ожирении концентрация ФНО-α увеличивается в адипоцитах висцеральной жировой ткани.

Своим плейотропным эффектом ФНО-α вызывает экспрессию адгезивных молекул на клетках эндотелия сосудов. Малые дозы ФНО-α оптимизируют устойчивость организма, а большие дозы способствуют инфицированию и осложняют течение заболевания, разрушению стенок сосудов.

ФНО-α является маркером воспалительного ответа, стимулирует альтерацию и адгезию нейтрофилов, моноцитов; усиливает хемотаксис лейкоцитов и лимфоцитов в сосудистую стенку.

Воспалительный процесс сопровождается цитокин-индуцированными изменениями метаболизма липидов и липопротеинов: повышение уровня триглицеридов (ТГ) и жирных кислот, происходит структурная модификация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9,13,16], снижается концентрация холестерина (ХС) ЛПВП [12].

ФНО- α считают одним из основных медиаторов атерогенеза, так как он индуцирует дисфункцию эндотелия, повышает экспрессию клеточных молекул, что ведет к миграции лейкоцитов в сосудистую стенку, подавляет антикоагулянтные и усиливает прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия, ведет к нарушению сократимости миокарда и синтезу С-реактивного белка [10].

В ряде исследований продемонстрировано негативное влияние ФНО- α на липидный обмен, усиливая мобилизацию липидов из жировых депо, что обуславливает проатерогенные изменения профиля липопротеинов крови [11].

Воспалительный процесс может ослаблять потенциальный антиатерогенный эффект ЛПВП, вызвать снижение их уровня, уменьшить способность выведения ХС из клетки, что приводит к появлению провоспалительных ЛПНП [18,19].

Отмечено, что атеросклеротические изменения в сосудах развиваются тогда, когда нарушается баланс между депонированием и удалением ХС из эндотелиальных клеток артерий после их повреждения [14].

Выявлено, что снижение уровня ХС ЛПВП способствует повышению кардиоваскулярной летальности. ЛПВП проявляют свою антиатерогенную активность участием в процессах обратного транспорта холестерина из атеросклеротической бляшки в печень, уменьшая окисление ЛПНП и тем самым уменьшая степень их атерогенности. ЛПВП обладают противовоспалительным действием, подавляя выработку молекул адгезии эндотелиальными клетками.

На современном этапе большое внимание уделяется профилактике сосудистых катастроф у больных РА в результате своевременного лечения, наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), гиплипидемическими препаратами [6,20]. Лекарственные средства, используемые для лечения РА, в частности, глюкокортикоиды, могут оказывать негативное влияние на сосудистую стенку и приводить к накоплению сердечно-сосудистых факторов риска (нарушение метаболизма глюкозы и инсулина, повышение артериального давления) [7].

В доступной нам литературе не удалось найти сведения о взаимосвязи ФНО- α и липидного спектра с позиции их участия в развитии кардиоваскулярной патологии у больных РА.

Таким образом, представляется актуальным изучение участия ФНО- α и липидного профиля в развитии атеросклероза и формировании сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца

(ИБС) и гипертонической болезни у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы. Изучено содержание ФНО- α и липидного спектра у 125 больных РА с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет, находящихся на лечении в ревматологическом отделении клинической больницы СОГМА и у 10 практически здоровых лиц контрольной группы (КГ).

Всем больным проводили тщательное клиническое обследование (изучение клинического анализа крови, мочи, протромбинового индекса, количества фибриногена, сывороточных проб, С-реактивного белка, общего белка крови, белковых фракций, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), иммуноглобулинов класса I, A, M). Для оформления диагноза использована рабочая классификация и номенклатура РА, разработанная Научно-исследовательским институтом ревматологии им. В. А. Насоновой (2010), согласно которым выделим суставную форму РА и РА с системными проявлениями, учитывая клинико-иммунологическую характеристику, течение, степень активности, рентгенологическую стадию артрита и функциональную способность больного в соответствии с усовершенствованными критериями Американской ревматологической ассоциации.

Для объективизации состояния пациента и количественной оценки суставного статуса применены: оценка уровня боли в суставах пациентом по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), определение числа припухших суставов (ЧПС), числа болезненных суставов (ЧБС), силы сжатия кистей (кг), длительности утренней скованности, СОЭ.

Для оценки активности заболевания и эффективности терапии (по критериям Европейской противоревматической лиги) использовали индекс активности болезни (Disease Activity Score — DAS), оценивая болезненность и припухлость 28 суставов по формуле: $DAS-28 = 0,56 \cdot \sqrt{ЧБС28} + 0,28(ЧПС28) + 0,7 \cdot \ln(COЭ) + 0,014 \cdot OCЗ$,

где ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, OCЗ — общее состояние здоровья по ВАШ (100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала).

Высокая активность — $\geq 5,1$ баллов
Умеренная активность — $>3,2 < 5,1$ баллов
Низкая активность — $\leq 3,2$ баллов
Ремиссия — $< 2,6$ баллов.

Кровь для исследования у больных и лиц контрольной группы брали утром натощак с 8.30 до 9.30 ч., цен-

Таблица 1. Оценка липидного спектра у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией

Показатель	Холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Триглицериды	КА
I стадия	5,48±0,07	3,58±0,04	1,28±0,01	1,34±0,02	3,32±0,06
II стадия	5,70±0,10 p=0,1386	3,65±0,16 p=0,7452	1,24±0,02 p=0,1580	1,87±0,14 p=0,0111*	3,60±0,06 p=0,0078*
III стадия	6,55±0,12 p=0,0159*	4,18±0,28 p=0,1711	1,18±0,03 p=0,3736	2,36±0,14 p=0,0027*	4,60±0,21 p=0,0148*

трифугировали, отделяли сыворотку, хранили при температуре -20°C , проводили исследование содержания цитокинов методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирм «Протеиновый контур», Санкт-Петербург; «Алкор Био», Санкт-Петербург; «БиоХимМак», Москва. Анализы проводились с помощью иммуноферментного анализатора «Sunrise».

Исследование уровней триглицеридов (референсные значения в диапазоне 0,4–2,3 ммоль/л), холестерина (референсные значения в диапазоне 2,9–5,2 ммоль/л), липопротеидов низкой (референсные значения в диапазоне 0–3,4 ммоль/л) и высокой плотности (референсные значения в диапазоне 0–1,5 ммоль/л) выполняли с помощью ферментативного фотометрического теста. На основании полученных данных подсчитывался коэффициент атерогенности (КА) по формуле $\text{КА} = (\text{общий холестерин} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$.

Для статистической обработки полученных данных использовались программы «Microsoft Excel 2007» и «Statistica 10.0». С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде $M \pm m$. Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

При оценке величины коэффициента корреляции r использовались общепринятые критерии: при $r < 0,4$ — связь слабая, при $0,6 < r < 0,8$ — средняя степень связи и при r в диапазоне от 0,8 до 0,95 — сильная степень связи.

Результаты и обсуждение

Определение содержания ФНО-α в сыворотке крови было проведено у 125 больных РА и у 10 лиц контрольной группы. 20 из 125 больных РА получали преднизолон 5–15 мг/сут в течение года.

Концентрация ФНО-α в сыворотке крови у всех обследованных оказалась повышенной по сравнению с данными контрольной группы. Из этой же таблицы следует, что уровень ФНО-α у больных РА, получавших и не получавших преднизолон, хотя и был повышен, но недостоверно.

Значительное повышение ФНО-α в сыворотке крови обнаружено у больных системными проявлениями заболевания по сравнению с нормой.

Что касается больных с суставной формой заболевания, то тенденция к повышению среднего уровня ФНО-α оказалась у них недостоверной. Всего из 95 больных с суставной формой РА содержание ФНО-α в сыворотке крови лишь у 7 (7,4%) оказалось нормальным, у 88 (92,6%) обследованных — повышенным.

У больных РА уровень ФНО-α более существенно увеличивался при средней и высокой степени активности РА ($p < 0,001$), чем при минимальной. Выявлена прямая корреляция между показателями ФНО-α и СОЭ ($r = 0,561$; $p < 0,05$) у больных РА.

Имеется зависимость между стадией артрита и концентрацией ФНО-α в сыворотке крови у больных РА.

У всех больных со II и III стадией артрита содержание ФНО-α в крови оказалось более высоким, чем с I стадией ($p < 0,001$).

У больных, получавших преднизолон, уровень ФНО-α в сыворотке крови был также повышен в зависимости от степени активности и стадии артрита. Достоверности различий между показателями ФНО-α у больных, принимавших и не принимавших преднизолон, не выявлено.

Таким образом, у больных РА содержание ФНО-α в сыворотке крови повышено. Степень повышения находится в зависимости от формы, степени активности процесса, стадии артрита, длительности заболевания, то есть от тяжести процесса. Наибольшее повышение его наблюдается у больных РА с системными проявлениями.

Результаты исследования липидного спектра больных с ИБС и артериальной гипертензией представлены в таблице 1.

Были проанализированы результаты изученных показателей в зависимости от стадии заболевания, так как активность процесс может меняться в зависимости от проводимой терапии. Стадия заболевания обуславливает физическую активность пациента, что является немаловажным прогностическим фактором.

Изменения в липидном спектре у больных со II рентгенологической стадией артрита не имели достоверности. Лишь триглицериды ($p=0,0111$) и КА ($p=0,0078$)

достоверно увеличивались. Из таблицы видно, как холестерин ($p=0,0159$), триглицериды ($p=0,0027$), КА ($p=0,0148$) у пациентов с III стадией артрита повышались достоверно в сравнении с пациентами, имевшими I стадию артрита. При анализе липидного спектра крови по стадиям РА показатель общего холестерина, триглицеридов и КА достоверно увеличивался у пациентов с III стадией артрита, этапе значительного нарушения подвижности в пораженных суставах, а, следовательно, появлению еще одного общепризнанного фактора развития атеросклероза — гиподинамии. Это говорит о том, что ревматоидное воспаление играет определенную роль в патогенезе дислипидемии, которая способствует развитию кардиоваскулярной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бестаев Д.В., Габараева Л. Н., Тотров И. Н. Состояние показателей свертывающей системы крови и липидного спектра у больных ревматоидным артритом. Вестник новых медицинских технологий. 2008: Т. 15, № 2.-С.179–180.
2. Мытовская Н. П. Динамика иммунологических показателей у больных ревматоидным артритом в процессе плазмофереза //Ревматология.-2000.-№ 4.-С. 75.
3. Насонов Е. Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестн. Рос. АМН.-2003. — № 7.-С.6–10.
4. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит — модель атеротромбоза // Рус. мед. журн. —2005.-Т. 13, № 8.-С. 509–512.
5. Сизиков А.Э., Тузиков Ф. В., Тузикова Н. А., Галимов Р. В., Коненкова Л. П., и др. Особенности нарушений липидного обмена у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. — 2009.-№ 2. — С. 23–30
6. Шевченко О.П., Шевченко А. О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. — М.: Реафарм, 2002. — 112 с.
7. Boers M., Nurmohamed M. T., Doelman C. J. A., Lard L. R. et al. Influence glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis// Ann. Rheum. Dis. — 2003.-Vol. 62.-P. 842–845.
8. Gabriel S. E. Epidemiology of the rheumatic diseases// Kelley's text-book of rheumatology/ Editors Harris E. D., Ruddy S., Sledge X. B. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 2000.-Vol.1. — P. 321–333.
9. Haas MJ, Mooradian AD. Regulation of high-density lipoprotein by inflammatory cytokines: establishing links between immune dysfunction and cardiovascular disease. Diabetes Metab Res Rev. 2010 Feb;26(2):90–9.
10. Jovinge S, Ares MP, Kallin B, Nilsson J. Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to OxLDL. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996 Dec;16(12):1573–9.
11. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. Metabolism. 1998 Jan;47(1):113–8.
12. McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. Circulation. 2009 Mar 3;119(8):1135–45.
13. Memon RA, Staprans I, Noor M, et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Jun;20(6):1536–42.
14. Ross R. Atherosclerosis — in inflammatory disease// N. Engl. J. Med. — 1999.-Vol. 340.-P. 115–126.
15. Sattar N., McCrey D.W., Capell H., McInnes J. B. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis// Circulation. — 2003.-Vol. 108.-P. 2957–2963.
16. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. J Intern Med. 2010 Jun;267(6):543–60.
17. Van Dorum S., McColl G., Wicks J. P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis// Arthritis Rheum. — 2002.-Vol. 46.-P. 862–875.
18. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. J Clin Invest. 1995 Dec;96(6):2758–67.
19. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. Circulation. 2001 May 8;103(18):2283–8.
20. Vidt DG, Cressman MD, Harris S et al. Cardiology 2004; 102 (1): 52–60.

© Тотров Игорь Николаевич (igor.totrov@yandex.ru), Амбалова Сима Асланбековна (ambalova1947@mail.ru),
Еналдиева Роза Викторовна (641087@mail.ru), Джикаева Зарина Сергеевна (dzhikaeva1956@mail.ru),
Медоева Альбина Анатольевна (medoewa@yandex.ru), Антониади Илона Владимировна (ilona-antoniadi@yandex.ru),
Улубиева Елена Арсеновна (elena.ulubieva@yandex.ru), Медоева Аллана Станиславовна (alana-medoeva@rambler.ru),
Купеева Алина Муратбековна (kuppeeva-alina1@mail.ru), Албегова Зарина Ахсарбековна (albegova.81@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»