

УДК 616.72-002.772-06:616.153.922:612.017.1

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

*Н.С. Комендантова<sup>1,2</sup>, Ю.В. Кулаков<sup>2</sup>, А.А. Синенко<sup>2</sup>, П.А. Лукьянов<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57), <sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>3</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159)

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины, холестерин, липопротеиды.

Изучены липидный спектр, уровни фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкинов 1 $\beta$  и 10 у женщин, больных ревматоидным артритом (РА), с гиперхолестеринемией. Обследованы 98 человек, среди которых 72 пациентки с РА с легкой и умеренной гиперхолестеринемией без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии, а также 26 практически здоровых женщин (контроль). Во всех случаях при РА обнаружено повышение уровней атерогенных фракций липидов крови (липопротеидов низкой плотности и триглицеридов) и значительное увеличение концентраций фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина 1 $\beta$  в сыворотке крови, что сопряжено с высокой степенью активности хронического иммунного воспаления и риском сердечно-сосудистых осложнений.

Дисбаланс цитокиновой сети при ревматоидном артрите (РА) способствует развитию сосудистых нарушений и составляет основу атеротромбоза – дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов и липопротеидов, гиперкоагуляции, – приводя в дальнейшем к формированию и дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию сердечно-сосудистых осложнений [2, 8]. Основными провоспалительными цитокинами, играющими важную роль в патогенезе РА и развитии сердечно-сосудистых событий, являются фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$  [2, 5, 6]. Среди цитокинов, оказывающих подавляющее действие на воспалительный процесс, наиболее хорошо изучены ИЛ-10 и ИЛ-4 [1, 2].

Нарушения в системе транспорта холестерина (ХС) играют важную роль в развитии атеросклероза при РА. Как известно, высокие уровни ХС липопротеидов низкой плотности, преобладание в спектре этих липопротеидов мелких плотных частиц и низкие значения ХС липопротеидов высокой плотности, а также гипертриглицеридемия являются принципиальными детерминантами высокого риска атеросклероза [4, 7]. Соотношение общего ХС и ХС липопротеидов высокой плотности также является важным прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений [3, 9].

Таким образом, изучение цитокинового профиля у больных РА с гиперхолестеринемией актуально для выявления ранних маркеров кардиоваскулярного риска до субклинических и клинических проявлений

Комендантова Наталья Степановна – врач-ревматолог краевой консультативной поликлиники ПМКБ № 1, аспирант кафедры госпитальной терапии и физиопульмонологии ТГМУ; e-mail: vrach400@mail.ru

атеросклероза и своевременной коррекции данных нарушений, что в перспективе снизит летальность от сердечно-сосудистых осложнений при РА.

**Материал и методы.** Изучали липидный спектр, уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 у 72 женщин в возрасте от 29 до 59 лет, больных серопозитивным РА, с гиперхолестеринемией (IIa и IIb типы по Фредриксену) без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии. Контролем послужили 26 практически здоровых женщин в возрасте от 33 до 59 лет, не имевших гиперхолестеринемии. Исследования проводились на базе Приморского краевого ревматологического центра ПМКБ № 1. Пациентки были условно разделены на две группы по 36 человек:

- 1) больные РА с легкой гиперхолестеринемией;
- 2) больные РА с умеренной гиперхолестеринемией.

Диагноз РА верифицирован на основании критериев, предложенных American College of Rheumatology (1987), и рабочей классификации, разработанной НИИ ревматологии РАМН (1997). Продолжительность заболевания варьировалась от 4 мес. до 18 лет. Преобладали пациентки с высокой степенью активности РА (средний индекс DAS28 – 6,16 $\pm$ 0,11). В качестве базисной терапии использовалась стабильная доза метотрексата (10–20 мг в неделю) в сочетании с фолиевой кислотой, а также – в качестве патогенетической и симптоматической терапии – нестероидные противовоспалительные препараты. Большинство женщин в связи с высокой активностью РА принимали преднизолон в дозе 10–20 мг в сутки.

Концентрации цитокинов в сыворотке крови определяли высокочувствительными иммуноферментными методами с помощью тест-системы фирмы R&D Systems (USA) в лаборатории химии неинфекционного иммунитета ТИБОХ ДВО РАН. Уровни общего ХС, триглицеридов, ХС липопротеидов высокой плотности определяли в сыворотке крови ферментативным методом. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности рассчитывали по формуле W.T. Friedewald:

$$\text{ХСЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХСЛПВП} - \text{ТГ}/2,2,$$

где ХСЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности, ОХС – общий холестерин, ХСЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Статистическая обработка материала проводилась методами параметрической статистики.

Таблица 1

Показатели липидного спектра у больных РА с гиперхолестеринемией

Фракция липидов <sup>1</sup>	Показатель (M±m), ммоль/л		
	Контроль	1-я группа	2-я группа
Общий ХС	4,51±0,11	5,94±0,39 <sup>2</sup>	7,21±0,08 <sup>2,3</sup>
ЛПНП	2,17±0,07	3,04±0,08 <sup>2</sup>	3,83±0,12 <sup>2,3</sup>
ЛПВП	1,51±0,07	1,55±0,32	1,96±0,11 <sup>2</sup>
Триглицериды	0,91±0,07	1,4±0,032	1,47±0,03 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

<sup>2</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с показателем 1-й группы статистически значима.

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля у больных РА с гиперхолестеринемией

Цитокин	Показатель (M±m), пкг/мл		
	Контроль	1-я группа	2-я группа
ИЛ-1β	0,39±0,18	9,51±1,76 <sup>1</sup>	3,62±0,89 <sup>1,2</sup>
ФНО-α	2,49±0,31	13,84±2,63 <sup>1</sup>	12,88±3,05 <sup>1</sup>
ИЛ-10	2,41±0,52	11,87±3,71	11,94±3,61 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Разница с контролем статистически значима.

<sup>2</sup> Разница с показателем 1-й группы статистически значима.

**Результаты исследования.** Уровни липопротеидов низкой плотности и триглицеридов у больных РА с гиперхолестеринемией были повышены по сравнению с контрольной группой. Максимальных значений эти различия достигали у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией. При этом концентрация липопротеидов высокой плотности во всех группах не имела существенных различий. Можно заметить, что изменение уровней фракций липидов независимо от степени гиперхолестеринемии было направлено в сторону атерогенных процессов – увеличения уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов (табл. 1).

При анализе изменений со стороны цитокинового профиля отмечено увеличение всех исследуемых показателей в группах больных с гиперхолестеринемией более чем в 20 раз, в 6 и 5 раз соответственно по сравнению с контрольной группой. Наибольшего уровня достигла концентрация ИЛ-1β. Этот цитокин показал статистически достоверное увеличение концентрации более чем в 20 раз в 1-й группе и в 2,8 раза – во 2-й группе. Степень гиперхолестеринемии у пациенток с РА не влияла на уровень ФНО-α и ИЛ-10 (табл. 2).

**Обсуждение полученных данных.** Таким образом, у больных РА с гиперхолестеринемией отмечено существенное повышение уровней ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-10, что говорит о выраженности хронического аутоиммунного воспаления и повышении кардиоваскулярного риска. Это имеет значение для ранней оценки риска сердечно-сосудистых осложнений и разработки мер профилактики преждевременной летальности среди

данной категории больных. Результаты нашего исследования и литературные данные, свидетельствующие о нарушениях липидного спектра и цитокинового профиля определяют перспективы дальнейшего изучения возможностей их своевременной коррекции у больных РА с гиперхолестеринемией с помощью статинов и адекватной противовоспалительной терапии.

## Литература

1. Воронина М.С. Влияние метотрексата на цитокиновый профиль сыворотки крови у больных ревматоидным артритом // Цитокины и воспаление. 2011. № 2. С. 12–15.
2. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2010. № 2. С. 71–82.
3. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Ингибиторы фактора некроза опухоли-α и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2012. № 4. С. 30–39.
4. Ребров А.П., Никитина Н.М. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом // Клиническая медицина. 2008. № 2. С. 56–59.
5. Свиридова В.С., Кологривова Е.Н., Пронина Н.А. и др. Цитокиновая регуляция иммунных реакций при ревматоидном артрите // Цитокины и воспаление. 2010. № 2. С. 28–32.
6. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. P. 8–14.
7. Full L., Monaco C. Targeting inflammation as a therapeutic strategy in accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Cardiovasc. Ther. 2011. No. 29. P. 231–242.
8. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis // Rheumatology (Oxford). 2009. No. 48. P. 11–22.
9. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – task force “Cardiovascular risk management in RA” // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69 (2). P. 325–331.

Поступила в редакцию 06.03.2013.

## CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

N.S. Komendantova<sup>1,2</sup>, Yu. V. Kulakov<sup>2</sup>, A.A. Sinenko<sup>2</sup>, P.A. Lukyanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Primorsky Krai Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690091 Russian Federation), <sup>2</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>3</sup> G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS (159 100 Let Vladivostoku Av. Vladivostok 690022 Russian Federation)

**Summary** – The paper studies lipid spectrum, levels of tumour necrosis factor beta and in-terleukins-1b and 10 in women with rheumatoid arthritis with hypercholesterolemia. The authors have examined 98 patients, including 72 women with rheumatoid arthritis associated with mild and moderate forms of hypercholesterolemia, without clinical manifestations of cardiovascular pathology, and 26 almost healthy women (control group). In all cases of rheumatoid arthritis the authors detected increased levels of atherogenic blood lipid fractions (low-density lipoproteins and triglycerides) and considerably increased content of tumour necrosis factor-beta and inter-leukin-1b in blood serum that confirmed high activity of chronic immune inflammation and risk for cardiovascular complications.

**Key words:** tumour necrosis factor-beta, interleukins, cholesterol, lipoproteins.