

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ю.Н. МАЙОРОВА

ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028, e-mail: ulia_avd@mail.ru

Аннотация. Главной причиной смерти больных ревматоидным артритом является патология сердечно-сосудистой системы, важную роль в развитии которой играет атеросклероз и связанные с его развитием осложнения. В настоящее время доказано сходство механизмов развития атеросклероза и ревматоидного артрита. Имеется большое количество работ, демонстрирующих патогенетическое единство этих нозологий. Оба эти заболевания имеют иммуно-воспалительный характер, что опосредует их тесную взаимосвязь и открывает для нас новые возможности терапии. Ряд исследований показал, что развитие и течение ревматоидного артрита ассоциировано с изменениями липидного спектра крови, характеризующимися повышенной атерогенностью. При этом проведение адекватной противовоспалительной терапии приводит не только к снижению активности ревматоидного артрита, но и к уменьшению коэффициента атерогенности. Нами были проанализированы показатели липидного профиля крови 30 больных, имеющих высокую активность ревматоидного артрита. В результате исследования было выяснено, что у большинства из них имеются те или иные нарушения содержания компонентов липидного спектра. Наибольший вклад внесли повышение уровня общего холестерина и липопротеиды низкой плотности, что сопряжено с высокой атерогенностью и повышенным сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, цитокины, липидный профиль крови, высокая атерогенность.

IRREGULARITY OF LIPID PROFILE BLOOD IN THE PATIENTS WITH HIGH ACTIVITY OF
RHEUMATOID ARTHRITIS

YU. N. MAJOROVA

Tula State University, Medical Institute, Boldin street, 128, Tula, Russia, 300028, e-mail: ulia_avd@mail.ru

Abstract. The author has analyzed the lipid profile blood in 30 patients with high activity of rheumatoid arthritis. The main cause of death of patients with rheumatoid arthritis is pathology of the cardiovascular system, an important role in the development of which is atherosclerosis and complications associated with its development. Currently, similarity of mechanisms of atherosclerosis and rheumatoid arthritis is proven. There are many studies demonstrating pathogenetic unity of these diseases. Both of these diseases have immuno-inflammatory character that accounts for their close relationship and opens new opportunities therapeutic. A number of studies have shown that the development and course of rheumatoid arthritis is associated with changes in the blood lipid spectrum, characterized by high atherogenicity. In this case, adequate anti-inflammatory therapy leads not only to decrease in the activity of rheumatoid arthritis, but also to reduce the coefficient of atherogenicity. The greatest contribution was made by the elevated levels of total and low-density lipoprotein cholesterol, which is associated with a high atherogenicity and increased cardiovascular risk.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, cytokines, lipid profile blood, high atherogenicity.

На сегодняшний день главной причиной смерти среди больных ревматоидным артритом является патология сердечно-сосудистой системы, наибольший вклад в которую вносит ишемическая болезнь сердца и её осложнения, неразрывно связанные с развитием атеросклероза [10-16].

В настоящее время имеется большое количество исследований, описывающих взаимосвязь развития ревматических заболеваний, в частности, ревматоидного артрита, и атеросклероза. В этих работах доказано, что основные звенья патогенеза этих двух нозологий реализуются через схожие механизмы, что определяет их тесную взаимосвязь и зависимость друг от друга.

Так, Р.Н. Desein и соавт. провели исследование, результатом которого стало выявление взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 (интерлейкина-6), являющимся одним из основных цитокинов, поддерживающих иммунное воспаление, в крови больных ревматоидным артритом и эндотелиальной дисфункцией, определяющей развитие атеросклероза. При этом было обнаружено, что пульс-терапия метилпреднизолоном и назначение адекватной базисной терапии приводило к снижению концентрации ИЛ-6 и, одновременно с этим, уменьшению активации эндотелия [9].

Библиографическая ссылка:

Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-100. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> (дата обращения: 11.11.2014).

Было обнаружено несомненное сходство клеточных составов атеросклеротической бляшки и инфильтрата синовиальной оболочки у людей, страдающих ревматоидным артритом: Т-клетки, макрофаги, В-лимфоциты, тучные клетки, дендритные клетки, являющиеся продуцентами провоспалительных цитокинов [8].

Действительно, сегодня атеросклероз не рассматривается только лишь как процесс пассивного накопления липидов в стенке сосудов, а представляется нам как сложный механизм, вовлекающий иммуновоспалительные механизмы. Главной причиной, вызывающим эндотелиальную дисфункцию, является дисбаланс между гуморальными факторами, оказывающими защитное действие на стенку сосуда (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин – PGI), и повреждающими её факторами, такими как эндотелин-1, тромбоксан A₂, супероксид-анион. Также определённый вклад вносит эндотоксемия, приводящая к повышению проницаемости сосудистой стенки и апоптозу клеток эндотелия. Происходит инициация иммуновоспалительного процесса в стенке сосудов, а в дальнейшем происходит активация эндотелия в месте воспаления для предупреждения проникновения циркулирующих моноцитов.

Под действием хемокинов, выделяющихся в месте повреждения сосудистой стенки, активируются лейкоциты, вследствие чего происходит адгезия лейкоцитов на стенке повреждённого сосуда. Моноциты, проникающие в интиму, подвергаются дифференцировке и пролиферации, и, захватывая *липопротеиды низкой плотности* (ЛПНП), превращаются в макрофаги, из которых, при накоплении модифицированных ЛПНП, образуются пенистые клетки, являющиеся основой атеросклеротической бляшки. Одновременно с этим происходит миграция гладкомышечных клеток с превращением их в жировые под влиянием Т-лимфоцитов и цитокинов [1, 2].

Внедряющиеся в стенку сосудов модифицированные ЛПНП, запускают иммуновоспалительные реакции. При этом преобладает Th1-тип иммунного ответа, приводящий к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, из которых главенствующая роль принадлежит ИЛ-6, ИЛ-1 (интерлейкин-1) и ФНО α (фактор некроза опухоли-альфа).

При ревматоидном артрите также наблюдается Th1-тип иммунного ответа [3-5, 16, 17]. Провоспалительные цитокины продуцируются синовиальной оболочкой, но, попадая в кровоток, запускают процесс системного воспаления, в следствие которого развиваются дислипидемия, инсулинорезистентность, увеличивается ригидность сосудистой стенки, возникает эндотелиальная дисфункция и активация [17].

ИЛ-6 - гликопротеин, который синтезируют лимфоциты, моноциты, В-лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, клетки эндотелия. Он активирует выработку белков острой фазы воспаления, продукцию антител В-клетками, хемокинов клетками эндотелия, а также способен вызывать пролиферацию синовиальных фибробластов и активацию остеокластов.

Действие ИЛ-6 приводит к дислипидемии, дисбалансу проатерогенных и противоатерогенных липидов, увеличивает экспрессию *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП) в тканях, уменьшая их содержание в крови. В свою очередь, атерогенная форма ЛПНП стимулирует синтез ИЛ-6. Доказана прямая взаимосвязь между активностью ревматоидного артрита, степенью эрозирования и концентрацией ИЛ-6 [9].

Одновременно с этим, не вызывает сомнений роль ИЛ-6 как предиктора развития сердечно-сосудистых заболеваний. Было обнаружено, что повышение базального уровня ИЛ-6 ассоциировалось с дальнейшим развитием сердечно-сосудистых заболеваний, а при длительном наблюдении увеличение его концентрации коррелировало с повышенным риском кардиоваскулярных катастроф.

ФНО- α , в свою очередь, вызывает увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов, в результате чего увеличивается резорбция костной ткани, индукцию экспрессии молекул адгезии, гиперэкспрессию металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов, простогланданов [6]. Эти механизмы также играют важную роль в развитии системного воспаления.

Помимо того, выявлено, что провоспалительные цитокины, в частности, ИЛ-6 и ФНО- α , подавляют выработку оксида азота в стенке эндотелия и блокируют его активацию, что приводит к снижению стабильности эндотелия [17].

При ревматоидном артрите происходит активация и миграция CD4⁺ клеток, участвующих в активации моноцитов и макрофагов. Субпопуляция CD4⁺ Т-клеток, испытывающих недостаток в стимулирующей молекуле CD28 (CD4⁺/CD28⁻), связана с разрывом атеросклеротической бляшки, сердечно-сосудистой заболеваемостью и атеросклеротическим воспалением, в том числе и у больных ревматоидным артритом. Увеличение уровня этой субпопуляции лимфоцитов коррелирует с субклиническим атеросклерозом и дисфункцией эндотелия [2, 17].

Хроническое воспаление приводит к структурной модификации липопротеидов, ассоциированной с высокой атерогенностью. Отмечено, что у больных, длительно страдающих ревматоидным артритом, частицы ЛПНП имеют меньшие размеры и увеличено количество мелких плотных частиц ЛПНП. В недавних исследованиях аналогичные изменения были выявлены и у больных ранним ревматоидным артритом.

Обнаружено, что за несколько лет до клинической манифестации ревматоидного артрита наблюдается повышение содержания общего холестерина и триглицеридов в крови, а также снижение концен-

Библиографическая ссылка:

Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-100. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> (дата обращения: 11.11.2014).

трации холестерина *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП), что повышает индекс атерогенности. При этом уменьшается противовоспалительный эффект частиц ЛПВП: под действием сывороточного амилоидного белка А, гаптоглобина и фосфолипазы А2 они приобретают провоспалительные свойства [7, 17]. Применение противовоспалительной терапии снижает индекс атерогенности, возвращая уровни общего холестерина и триглицеридов к «доблезненным» значениям и повышая содержание ЛПВП.

Таким образом, очевидно, что ревматоидный артрит и атеросклероз являются заболеваниями, имеющими сходные механизмы развития. Единство патогенеза этих нозологий определяет выраженность взаимосвязи показателей активности ревматоидного артрита и дислипидемии как проявления атеросклероза.

Цель исследования – продемонстрировать нарушения липидного профиля крови у пациентов с высокой активностью ревматоидного артрита.

Материалы и методы исследования. Нами были проанализированы истории болезни 30 пациентов, страдающих ревматоидным артритом, проходивших стационарное лечение в ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница». У всех больных наблюдалась высокая активность заболевания по DAS 28. При этом значения активности варьировали от 5,11 до 8,29 и в среднем составляли 6,44. Из обследуемых пациентов женщины составляли 23 человека, мужчины – 7 человек. Средний возраст пациентов составил 64 года (52-79 лет). Длительность заболевания – от впервые выявленных случаев заболевания до 18 лет от момента постановки диагноза, в среднем – 4,3 года.

При анализе липидного спектра крови использовались оптимальные значения параметров, изложенные в Национальном руководстве по кардиологии и рекомендованные Всероссийским научным обществом кардиологов и Ассоциацией медицинских обществ по качеству: значения общего холестерина – менее 5 ммоль/л, холестерина ЛПНП – менее 3 ммоль/л, холестерина ЛПВП – более 1,2 ммоль/л для женщин и более 1 ммоль/л для мужчин, триглицеридов – менее 1,77 ммоль/л.

Результаты и их обсуждение. Среди наблюдаемых пациентов у 28 человек выявлена дислипидемия, что составило 93,33% всех участников исследования. При этом повышение уровня общего холестерина было зарегистрировано в 22 случаях из 30 (73,33%) и всегда было сопряжено с нарушением содержания других компонентов липидного спектра. Изолированной гиперхолестеринемии не наблюдалось ни у одного из пациентов. Среднее значение общего холестерина составило 5,6 ммоль/л, что превышает оптимальные значения.

Увеличение уровня триглицеридов было зарегистрировано в 7 случаях из 30, снижение ЛПВП – в 15 случаях из 30, что составило соответственно 23,33 и 50%. При этом среднее значение содержания триглицеридов в исследуемой группе больных – 1,6 ммоль/л, ЛПВП – 1,2 ммоль/л.

Наиболее значимым оказалось увеличение содержания ЛПНП. Оно выявилось у 24 пациентов и составило 80 % всех участников исследования (рис. 1). Среднее значение данного показателя превысило оптимальные значения и составило 3,6 ммоль/л.

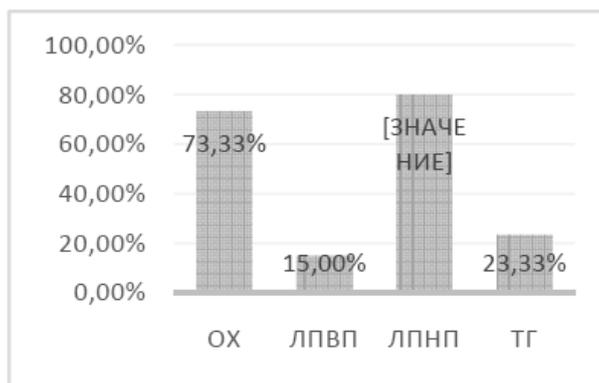


Рис. 1. Соотношение нарушений липидного профиля при высокой активности ревматоидного артрита. ОХ – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды

При анализе липидного профиля крови больных с дислипидемией, участвующих в исследовании, выяснилось, что наиболее выраженным является повышение содержания холестерина ЛПНП, которое регистрировалось в 85,71% случаев. Повышение общего холестерина и триглицеридов составляло 78,51 и 25% соответственно, а пониженное содержание холестерина ЛПВП фиксировалось у 13,39% пациентов с дислипидемией (рис. 2).

Библиографическая ссылка:

Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-100. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> (дата обращения: 11.11.2014).

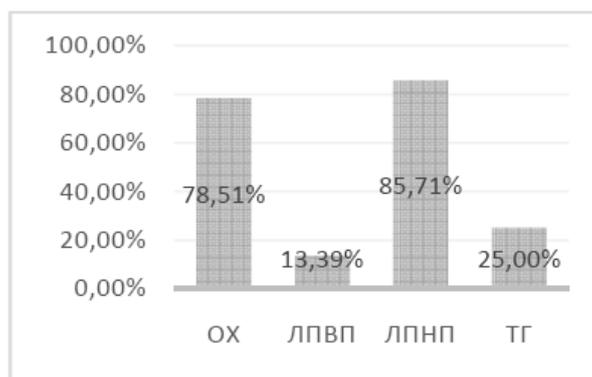


Рис. 2. Соотношение компонентов липидного профиля у больных с дислипидемией.
ОХ – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды

Большая часть пациентов имела гиперлипидемию II типа, характеризующуюся высокой степенью атерогенности: Па – 15 человек, Пб – 5 человек, что составило 50 и 16,67% исследуемых соответственно. Остальные пациенты с дислипидемией имели нарушения липидного профиля крови, которые нельзя определенно отнести к какой-либо группе гиперлипидемий.

Выводы. Результаты проведенного нами исследования наглядно демонстрируют наличие изменений липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. Наиболее выраженным оказалось повышение уровней общего холестерина и ЛПНП. Подобные нарушения, наблюдавшиеся у большинства больных, ассоциированы с высокой атерогенностью и риском сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Аничков Д. А., Шостак Н. А. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистый риск: перспективы применения статинов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2005. №3. С. 47–53.
2. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. №1. С. 4–19.
3. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Огановой. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2011. С. 603–611.
4. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2010. С. 290–331, 647–660.
5. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Снижение сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов // Научно-практическая ревматология. 2010. №6. С. 61–71.
6. 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.
7. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Линева О.Г., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2010. №4. С. 26–31.
8. 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.
9. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2011. № 4. С. 64–72.
10. Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2012. № 50(6). С. 70–79.
11. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Рекомендации по снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с воспалительными артритами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология. 2010. №1. С. 7–11.
12. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2009. №3. С. 4–11.

Библиографическая ссылка:

Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-100. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> (дата обращения: 11.11.2014).

13. Сизиков А.Э., Тузиков Ф.В., Тузикова Н.А., Галимов Р.В., Коненкова Л.П., Герцог О.А., Козлов В.А. Особенности нарушений липидного обмена у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2009. №2. С.23–30.
14. Сороцкая В.Н. Распространённость и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области: диссертация на соискание учёной степени доктора наук. М., 2005. 228 с.
15. Тутунов В.С., Зубарева М.Ю., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Статины в ревматологии // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. №2. С. 43–48.
16. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е. Роль интерлейкина-6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2013. №3. С. 25–32.
17. Ozbalkan Zeynep, Efe Cumali, Cesur Mustafa, Ertek Sibel, Nasiroglu Narin, Berneis Kaspar, Rizzo Manfredi. Новые данные о связи ревматоидного артрита и атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. №4. С. 4–11.

References

1. Anichkov DA, Shostak NA. Revmatoidnyy artrit i serdechno-sosudistyyy risk: perspektivy primeneniya statinov. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2005;3:47-53.Russian.
2. Arabidze GG. Klinicheskaya immunologiyaateroskleroza – ot teoriik praktike. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013;1:4-19. Russian.
3. Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red.Yu. N.Belenkova, R. G.Oganovoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian. NAUChN
4. Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.
5. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Snizhenie kardiovaskulyarnogo riska pri revmatoidnom artrite: dvoynaya pol'za statinov. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2010;6:61-71. Russian.
6. Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Rol' tsitokinov v patogeneze revmatoidnogo artrita. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2010;2:71-82. Russian.
7. Popkova TV, Novikova DS, Lineva OG, Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Vliyanie rituksimaba na sistemu transporta kholestrina krovi u bol'nykh revmatoidnym artritom. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2010;4:26-31. Russian.
8. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Ingibitory faktora nekroza opukholi α i risk serdechno-sosudistyykh oslozhneniy pri revmatoidnom artrite. Sovremennaya revmatologiya. 2012;4:30-9. Russian.
9. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Interleykin 6 i serdechno-sosudistaya patologiya pri revmatoidnom artrite. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2011;4:64-72. Russian.
10. Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Metotreksat i risk serdechno-sosudistyykh oslozhneniy pri revmatoidnom artrite. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012;50(6):70-9. Russian.
11. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Rekomendatsii po snizheniyu kardiovaskulyarnogo riska u patsientov s vospalitel'nyimi artritami (po materialam rekomendatsiy Evropeyskoy antirevmaticheskoy ligi). Sovremennaya revmatologiya. 2010;1:7-11. Russian.
12. Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, Mach ES, Nasonov EL. Faktory riska kardiovaskulyarnykh zabolevaniy pri revmatoidnom artrite. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2009;3:4-11. Russian.
13. Sizikov AE, Tuzikov FV, Tuzikova NA, Galimov RV, Konenkova LP, Gertsog OA, Kozlov VA. Osobennosti narusheniy lipidnogo obmena u bol'nykh revmatoidnym artritom. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2009;2:23-30. Russian.
14. Sorotskaya VN. Rasprostranennost' i prichiny letal'nykh iskhodov revmaticheskikh zabolevaniy na modeli Tul'skoy oblasti: dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni doktora nauk. Moscow; 2005. Russian.
15. Tutunov VS, Zubareva MYu, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Statiny v revmatologii. Ateroskleroz i dislipidemii. 2011;2:43-8. Russian.
16. Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov E. Rol' interleykina-6 v razviti ateroskleroza pri revmatoidnom artrite. Sovremennaya revmatologiya. 2013;3:25-32. Russian.
17. Ozbalkan Zeynep, Efe Cumali, Cesur Mustafa, Ertek Sibel, Nasiroglu Narin, Berneis Kaspar, Rizzo Manfredi. Novye dannye o svyazi revmatoidnogo artrita i ateroskleroza. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013;4:4-11. Russian.

Библиографическая ссылка:

Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-100. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> (дата обращения: 11.11.2014).