**Бутусова, Светлана Васильевна. Маркеры активации эндотелия и хемокин ИЛ-8 при ревматоидном артрите и системной красной волчанке : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.22 / Бутусова Светлана Васильевна; [Место защиты: ГОУВПО "Ярославская государственная медицинская академия"].- Ярославль, 2010.- 116 с.: ил.**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального

образования «Ярославская государственная медицинская академия

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

***На правах рукописи***

**^—**

04201152965 **Бутусова Светлана Васильевна**

**Маркеры активации эндотелия и хемокин ИЛ-8 при ревматоидном артрите и системной красной волчанке**

**14.01.22 - ревматология**

**Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Шилкина Наталия Петровна**

**ЯРОСЛАВЛЬ, 2010**

**2 ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение ^ 4

Глава I. Обзор литературы 11

Глава II. Материал и методы исследования 34

П. 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

и системной красной волчанкой 34

П. 1.1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом 36

П. 1.2. Клиническая характеристика больных системной красной

волчанкой 39

11.2. Методы исследования 41

Глава III. Характеристика маркеров воспаления у больных системными

заболеваниями соединительной ткани 45

III. 1. Маркеры воспаления у больных ревматоидным артритом 45

Ш.2. Показатели воспаления у больных системной красной волчанкой... 49  
Глава IV. Маркеры активации эндотелия у больных ревматоидным арт­  
ритом 57

Глава V. Маркеры активации эндотелия у больных СКВ 62

Глава VI. Обсуждение результатов исследования 71

Выводы 87

Практические рекомендации 89

Указатель литературы 90

**з ■ . ■**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АД .-... | - артериальное давление |
| АГ | - артериальная гипертензия |
| АГФВ | - антиген фактора фон Виллебранда |
| АРА | - Американская ревматологическая ассоциация |
| АФС | - антифосфолипидный синдром |
| FKC | - глюкокортикостероиды |
| ДЭ | - десквамированные эндотелиоциты |
| иАПФ | - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента |
| ИЛ-8 | - интерлейкин-8 |
| КМА | - клеточные молекулы адгезии |
| РА | - ревматоидный артрит |
| РЗ | - ревматические заболевания ' |
| РФ | - ревматоидный фактор |
| СКВ | - системная красная волчанка |
| СРБ | - С-реактивный белок |
| ЦНС | - центральная нервная система |
| ЭХОКС | -эхокардиоскопия " |
| sVCAM-1 | - растворимая форма сосудистой молекулы адгезии |

**4 Введение**

Ревматические заболевания относятся к процессам, в развитии которых аутоиммунные механизмы играют ведущую роль [20,55,57,87,120,166].

В патогенезе ревматических заболеваний дискутируются теории обра­зования аутоантител, основанные на» антигенной мимикрии, роли цитокино-вого баланса и апоптоза [86].

Регуляция сосудистых и клеточных воспалительных реакций осуществ­ляется большим числом биологически активных веществ, среди которых особое место занимают цитокины — низкомолекулярные белковые молекулы, обеспечивающие процессы межклеточных коммуникаций [55,74,150,178].

Цитокины имеют большое значение в функционировании иммунной системы, регулируя пролиферацию, дифференцировку, активацию клеток иммунной системы и развитие иммунного ответа.

Провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию клеточных мо­лекул адгезии, которые играют ведущую роль в механизмах развития имму-но-опосредованного воспаления.

В настоящее время лабораторная диагностика РЗ включает определение широкого спектра биомаркеров на клеточном и гуморальном уровнях [58,121].

Использование мультиплексного анализа в НИИР РАМН в рамках Фе­деральной целевой программы позволило исследовать цитокиновый профиль с определением концентрации 27 цитокинов, хемокинов, факторов роста у больных РА [58,124].

Раннее развитие атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии харак­терно для больных ревматического профиля, причем классические факторы

**5** риска имеют значение и при ревматических заболеваниях (РЗ)

[69,73,88,91,96,98,136,183].

В то же время провоспалительные цитокины и молекулы адгезии клеток рассматриваются как в качестве новых дополнительных факторов риска\* раз­вития сердечно-сосудистой патологии у данного контингента больных, наря­ду с С-реактивным белком [65,99].

Установлено, что и СРБ обладает прямым проатерогенным действием на сосудистую стенку, стимулируя продукцию цитокинов и молекул адгезии [108,112,119,138,175].

Накоплен достаточный'опыт назначения антицитокиновой терапии при ревматоидном артрите и системной красной волчанке [30]. Современные возможности фармакотерапии ревматических болезней включают использо­вание новых» групп< антицитокиновых препаратов [56,126,150,180],» и нейтра­лизацию интерферона гамма, который стимулирует продукцию основных провоспалительных цитокинов [61].

Таким образом, взаимное влияние различных компонентов реакции им­мунного воспаления и функционального состояния эндотелия у больных ревматического профиля очень сложно, многогранно и требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования:**

Изучить взаимоотношения показателей активации эндотелия с маркера­ми активности воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом и системной\* красной волчанкой.

**6**

**Задачи исследования:**

1. Определить концентрацию основных маркеров активации эндотелия: антигена фактора\* фон< Виллебранда (AF ФВ), растворимой формы сосуди­стой молекулы адгезии-1 (sVCAM-І), количества десквамированных эндоте­лиоцитов у пациентов ревматоидным артритоми системной красной\* волчан­кой.5
2. Изучить уровень хемокина интерлейкина-8 (ИЛ18) в сыворотке крови больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.
3. Выявить взаимосвязь между клиническими1 признаками активности ревматоидного артрита (DAS 28), системной красной волчанки' (SEAM; SLEDAI) ^показателями эндотелиальной дисфункции
4. Изучить,взаимоотношения между показателями острофазового ответа

и маркерами\* активации\* сосудистого эндотелия в группе больных ревматоид­ным артритом.

1. Оценить взаимное влияние маркеров воспаления и показателей эндо­телиальной дисфункции у больных системной краснойволчанкой.-
2. Выявить различияло исследуемым (Показателям2 между группами рев­матоидного артрита и системной красной волчанкой.

**Научная новизна/** Впервые проведено комплексное исследование взаимоотношений про-воспалительного цитокина ИЛ-8, СОЭ, С - реактивного белка и маркеров»со­стояния, сосудистой стенки: сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-І), анти­гена фактора\* фон Виллебранда, десквамированных эндотелиоцитов; изучена зависимость показателей дисфункции эндотелия и маркеров воспаления от степеней активности ревматоидного артрита, системной красной" волчанки по индексам активности-заболеваний.

Выявлено повышение уровней сосудистой? молекулы адгезии (sVGAM-1), антигена фактора фощВиллебранда; количества 'десквамированных эндо-телиоцитов;, цитокинаїШ1£8 в? сыворотке:: кровиз у больных: ревматоидным артритоміиісистемнойкраснойтолчанкойпосравнению с группой контроля.

Обнаружены і положительные корреляции^ между маркерами\* активации эндотелияш\* показателями\*воспаления? у пациентов РА^, (ЖВ ■ Є нарастанием активности воспалительного) процесса: вь исследуемых группах больных, на­блюдалось достоверное увеличение дисфункцижэндотелия; выражающееся /в повышении концентраций?sVCAM-1', антигенаїфактораіфонВиллебранда, де­сквамированных эндотелиоцитов:

**Практическая (значимость,**

Выявленные положительные корреляционные, взаимосвязишежду мар­керами.активации эндотелияш; иммунологические

указывают на существование патогенетической? связш между; нарушением\* функций^ эндотелия и аутоиммунным \* воспалительным процессом при ревма­тоидном артрите и системной красной^ волчанке: .

Повышение концентраций сосудистой молекулы-адгезии? (s¥(SAMrl), десквамированных; эндотелиоцитов; антигена^ фактора- фою Вйллебранда- в сыворотке больных ревматоидным артритом и системной краснойшолчанкощ а также их положительные взаимосвязи; с уровнем Є-реактивного белкал и клиническими: признаками^ активности» воспалительного- процесса.дают воз­можность, рассматривать их как: иммунологические маркеры активности? восг палительного процесса.

Обнаруженные в ходе исследованияшризнаки эндотелиальной?дисфунк­ции, атакже их четкая взаимосвязь с иммунологическими маркерамшвоспа-

**8** ления у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой

позволяют рассматривать активность процесса как дополнительный фактор риска развития цереброваскулярных икардиоваскулярных катастроф.

Рекомендуется использование показателя sVCAM-І в комплексной оценке степени активности ревматоидного артрита и системной красной вол­чанки, так как имеются сильные корреляции данного параметра с активно­стью воспалительного процесса и с повышением других маркеров эндотели-альной дисфункции.

Индексы DAS28, SLAM, SLEDAI достоверно взаимосвязаны с лабора­торными показателями воспаления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке, а также с уровнем маркеров активации и повреждения эн­дотелия, что позволяет косвенно использовать шкалы активности для опре­деления эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Выявлены признаки дисфункции эндотелия у пациентов, страдаю­щих ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, проявляющиеся достоверным повышением концентраций растворимой формы сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-І), антигена фактора фон Виллебранда, десква-мированных эндотелиоцитов.
2. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-8 в сыворотке крови в группах ревматоидного артрита и системной красной волчанки было досто­верно выше, чем в группе контроля.
3. По мере повышения активности воспалительного процесса у боль­ных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой отмечается

**9** рост дисфункции\* эндотелия. Установлены достоверные положительные

взаимосвязи между клиническими шкалами- активности ревматоидного арт-рита< (DAS28), СКВ (SLAM, SLEDAI) и маркерами воспаления (РФ, СРБ, СОЭ).

4. У больных ревматическими заболеваниями, выявлены положитель­ные корреляции1 между показателями дисфункции эндотелия и маркерами, воспаления: на фоне увеличения концентраций sVCAM-1, антигена фактора фон\* Виллебранда, десквамированных эндотелиоцитов - наблюдалось нарас­тание значений СОЭ, СРБ, РФ.

**Формы внедрения**

Доклады на научных конференциях' Международного и Всероссийского уровней, журнальные статьи, выступления на заседаниях общества' ревмато­логов, иммунологов и аллергологов, подготовка и\* написание кандидатской. диссертации:

**Апробация диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 6«в цен­тральной печати. Материалы, диссертации представлены на IV Всероссий­ской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине (Тула, 2005), Российском научном форуме "Кардио-логия-2005" (Москва, 2005); II Всероссийской- конференции «Социальные аспекты ревматических заболеваний» (Воронеж, 2006); I Международной (X Всероссийской Пироговской студенческой научной^ медицинской конферен­ции (Москва, 2006), VII Международной конференции «Гемореология и мик-

**10** роциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)» (Ярославль,

2009), V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2010).

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состо­ит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследова­ния», 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результа­тов, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы включает 196 источников: 94 отечественных и 102 зарубежных. Диссертация иллюст­рирована 18 таблицами, 24 рисунками.

Работа выполнена в Ярославской государственной медицинской акаде­мии на кафедре пропедевтики внутренних болезней (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Н.П. Шилкина). Биохимические исследования выполнялись на ба­зе МСЧ НЯ НПЗ (главный врач, д.м.н., профессор А.Н. Хорев).

Иммунологическое обследование больных проводилось в лаборатории ООО «МедИнКом» (директор лаборатории, д.м.н., профессор А.А. Баранов).

**11 ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Ревматические заболевания по уровню своего негативного влияния на современное общество занимают одно их первых мест в мире. НИИР РАМН и Ассоциация ревматологов России при участии крупных ревматологических центров разработали и провели с 2003 по 2008 годы Национальную много­центровую программу «Социальная значимость и экономические последст­вия ревматических заболеваний», которая позволила получить объективные данные о распространенности РА в России - 0,61%, что превышает данные официальной статистики по РФ в 2 раза [15,62].

В настоящее время вопросы патогенеза ревматических заболеваний, относящихся в большинстве случаев к аутоиммунным органонеспецифиче-ским процессам, продолжают привлекать внимание исследователей в связи с выявленными нарушениями в системе регуляторных Т-лимфоцитов, неэф­фективностью супрессорных механизмов, изменениями растворимых медиа­торов клеточно-клеточных взаимодействий типа монокинов, лимфокинов, интерлейкинов, а также межклеточных молекул адгезии [115].

Лабораторные тесты, применяемые в ревматологии, позволяют получить объективную информацию о характере иммунных нарушений при РЗ и явля­ются важным инструментом для диагностики, оценки активности, тяжести течения и прогноза болезни, а также эффективности проводимой фармакоте­рапии [10,58,117,155].

Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологи­ческие тесты, основанные на обнаружении циркулирующих аутоантител (ААТ). Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являют­ся антинуклеарные антитела (AHA), ревматоидные факторы (РФ), антитела к

**12** циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антифосфолипидные

антитела (АФЛ) и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА); Положительные результаты определения) этих ААТ\* входят в.число» диагностических критериев ряда системных РЗ и. могут использоваться при оценке активности и? прогноза этих заболеваний. Кроме того, обнаружение ААТ представляется^ важным дляранней диагностикой характеристики кли-нико-лабораторных подтипов Р3.с По данным^ проспективных исследований; ААТ также могут служить прогностическими факторами развития аутоим­мунных РЗ [5,35,121,178].

Особое внимание в последние годы уделяется изучению клинико-диагностического значения РФ и антител к цитруллинированным! бел­кам/пептидам [10,19,68,189]'.

Для? уточнения патогенезафевматических заболеваний наиболее инфор­мативным ^является исследование цитокинового профиля-[66].

Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, которые иг­рают важную роль, в функционировании иммунной системы, регулируя про­лиферацию, дифференцировку, активацию клеток иммунной системы, разви­тие иммунного ответа, обеспечивая, процессы межклеточных коммуникаций [55,72,74,178,186].

Цитокины, необходимые для дифференцировки клеток, включают ИЛ-2, ИЯМ, трансформирующий фактор фоста бета. К провоспалительным цитоки-нам относятся^ИЛ-1, альфа-ФНО^ ИЛ-6 и^хемокины типаИЛ-8, белков хемо­таксиса моноцитов 1,2,3, макрофагальных воспалительных белков. Источни­ком этих небольших по размеру белков служат эндотелиальные и эпители­альные клетки, фибробластьт, нейтрофильги моноциты.

**13**

Провоспалительные цитокины. индуцируют экспрессию, клеточных мо­лекул адгезии, которые играют ведущую роль,в механизмах развития имму-но-опосредованного воспаления. Доказана .ведущая'роль альфа-фактора< нек­роза опухоли' (альфа-ФНО) в иммунопатогенезе РА\*[115].

Механизмы действия провоспалительных цитокинов включают отрица­тельный инотропный эффект, ремоделирование сердца, прогрессирование-снижения функции» левого1 желудочка, нарушение эндотелий-зависимой ди-лятации артериол, усиление процесса запрограммированной гибели, (апопто-за), кардиомиоцитов иі клеток периферической' мускулатуры [71,72,94,101,102].

BJ основе ревматоидного воспаления- лежит нарушение баланса; между синтезом «провоспалительных» (интерлейкин-1, альфа-фактор» некроза опу­холи, ИЛ-8и др.) и антивоспалительных (ИЛ-4 и др.) цитокинов. При.зтомі имеет место^ цитокининдуцированная- гиперэкспрессия, клеточных молекул адгезии (КМА). К настоящему времени охарактеризовано более 30 КМА, ко­торые составляют 3 основных семейства: селектины (Ь-селектин' Р^селектин, Е-селектин), интегрины и- суперсемейство иммуноглобулинов? (IGAM1!, ІСАМ-2, ІСАМ-3 и др.). КМА, экспрессия которых усиливается^или-'индуци­руется провоспалительными\* цитокинами, обеспечивает костимуляторный сигнал для активации лейкоцитов и-пролиферации лимфоцитов, регулирует миграцию лейкоцитов H3v кровяного русла и- их накопление в зоне тканевого воспаления' [59].

РА относится к группе заболеваний^ для. которых характерна поляриза­ция, иммунного ответа по ТЫ-типу,, что проявляется гиперпродукцией про­воспалительных цитокинов, в первую очередь альфа-ФНО. РАв то же время

**14** является классическим- В-клеточным аутоиммунным, заболеванием с широ­ким спектром аутоантител (ревматоидные факторы - РФ, антитела к цитрул-линированным белкам.- аВДП [10,20,22,104,134,149,154.159,196], обладаю-щимхпособностью индуцировать поражение суставам [174]. Эти аутоантитела образуются задолго до появления клинических признаков заболевания ш ас­социируются с последующимфазвитием тяжелого РА[34,35;143]. Кроме то­го, В-клетки индуцируют активацию Т-клеток и синтезируют (или индуци­руют синтез) широкий спектр провоспалительных цитокинов. (альфа-ФНО, лимфотоксин; интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.'), которые^ играют фунда­ментальную роль вразвитииРА [97,154,196].

В настоящее время EULAR' предлагаются новые диагностические крите­рии РА, куда включены 4 группы параметров: семиотика суставного пораже­ния, наличие или отсутствие РФ и/или антител ю циклическому цитруллини-рованному пептиду, уровень G03 и/или С-реактивного белка [90,97,103,104].

Системная^ красная волчанка і — заболевание из. группы диффузных бо­лезней соединительной ткани, развивающееся\* на\* основе генетически обу­словленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящих к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам и развитию иммунокомплексного воспаления.

Важным медиатором воспаления суставов при РЗ служит альфа - ФНО, который-также является, маркером сосудистого воспаления и атеросклероти-ческого пораженшпсосудов [32,46,72,101,102,133].

Механизмы действия провоспалительных цитокинов включают отрица­тельный инотропный эффект, ремоделирование сердца, прогрессирование снижения функции левого желудочка, нарушение эндотелий-зависимой ди-

**15** лятации артериол, усиление процесса запрограммированной гибели (апопто-

за) кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [71,72,101,102].

Уровень альфа-ФНО коррелирует с выраженностью атеросклеротиче-ского поражения сонных артерий, эндотелиальной дисфункцией, уровнем триглицеридов и липопротеинов высокой плотности при СКВ [32,55,125]. Содержание альфа-ФНО повышено при ССД[3,91].

Получены данные о корреляции альфа-ФНО с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) при ХСН, что обусловлено хронической гипоксиейі и эн-дотоксемией [81]. Исследования M.Rauchhaus с соавторами [169]« показали, что высокая концентрация альфа-ФНО является неблагоприятным независи­мым прогностическим фактором у больных ХСН. Отмечена корреляция аль­фа-ФНО и других маркеров воспаления (СРБ, интерлейкин-6) с АГ [109].

Одним из ведущих аспектов лабораторной диагностики РЗ является ис­следование уровня маркеров воспаления в крови: СОЭ, СРБ, сывороточный амилоидный белок, ферритин, прокальцитонин, аполипопротеин А1 и др. Анализ маркеров воспаления позволяет оценить активность болезни, харак­тер прогрессирования и прогноз хронического воспалительного процесса, а также эффективность проводимой терапии [58,121,170].

Высокочувствительным, хотя и неспецифичным показателем наличия воспаления, является СРБ - белок острой фазы воспаления, который рассмат­ривается как маркер кардиоваскулярного риска [13,63,107,109,122,151]. По­вышение уровня СРБ обнаружено у больных артериальной гипертензией [24,109,118,119,184].

**16**

Высокий уровень СРБ коррелирует с ускоренным развитием атероскле­роза при ревматоидном артрите [119,130,171] и является предиктором смерти от сердечно-сосудистой патологии у этой категории больных [131].

Получены интересные данные о том, что СРБ — «суррогатный» маркер субклинического воспаления и в концентрации Г-3< мг/л является предикто­ром раннего атеросклероза и кардиоваскулярных. нарушений у пациентов СКВ [77,170].

По данным А.Е.Ильиной с соавторами [31], группу высокого риска в от­ношении развития атеросклероза представляют мужчины с СКВ. Средняя концентрация СРБ в группе с атеросклерозом была достоверно выше, чем в группе без атеросклеротического поражения сосудов, причем увеличение СРБ ассоциировалось с утолщением\*КИМ.'

При обследовании 161 больного с достоверным диагнозом подагры Е.В.Ильиных с соавторами установили, что при подагрическом артрите кон­центрация СРБ ассоциировалась как с параметрами, отражающими тяжесть артрита, так и с кардиоваскулярной патологией [33].

У 89 больных с подагрой было выявлено, что СРБ, дополняя классиче­ские факторы риска, может быть прогностическим маркером развития сер­дечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в межприступном периоде [31].

Агрегация эритроцитов также служит маркером субклинического»атеро­склероза при псориатическом артрите [43,44].

В эксперименте установлено, что уровень СРБ.положительно коррели­рует с окислительным стрессом полиморфноядерных лейкоцитов и мононук-леарных клеток [194].

**17**

СРБ активирует воспаление\* [190] и в свою очередь увеличивает продук­цию эндотелина-1 - потенциального вазоконстриктора — и может вызвать. экспрессию хемоаттрактанта-1 моноцитов\* и SIC AM11 посредством зависи­мого от-эндотелина-1 и ИЛ-6 пути [ИЗ].

Положительная\* корреляция і между содержанием *GSB w* антигеном, фак-тора» фонВиллебранда'свидетельствует о том; что уровень СРБ является об­щепризнанным лабораторным показателем активности васкулитов [2,3].

При системной! склеродермии СРБ отражает выраженность иммуновос-палительного процесса, коррелируя с маркерами Т-клеточной активации и рассматривается как показатель активности болезни, тяжести кожного и ле­гочного фиброза- и. как прогностический фактор» кардиоваскулярного риска [63,108,145].

Предполагается, что СРБ может явиться связующим звеном между вос­палением, коагуляцией и тромбозом\* [73; 111,163]'. Установлено,2 что СРБ об­ладает прямым проатерогенным действием на.сосудистую стенку, стимули­руя продукциюцитокинов и молекул адгезии [108,112,138,175]'.

Важным фактором иммунопатогенеза РЗ служит дисбаланс цитокиновой» сети. В настоящее время выделяют 3 группы зависимых от цитокинов имму-новоспалительных РЗ1 с преимущественной-гиперпродукцией фактора,некро­за опухоли (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1) или интерлейкина-6 (ИЛ-6), раз­витие которых тесно связано с нарушением Т-клеточной иммунорегуляции [19,121].

Показано, что при ревматоидном артрите (РА) провоспалительные цито-кины, такие как альфа-ФНО; интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) продуцируются в избыточном количестве и, могут вы-

**18**

звать экспрессию клеточных молекул адгезии на эндотелиальных клетках ш

лейкоцитах [127,148;, 157,158,185,188■ 191]. Так, обнаружено повышение таких растворимых межклеточных молекул адгезии\* как sISAM-l,. sIGAM-3 *тsE-*селектит[148^185;188;191]і

У 35 больньт РАіЕ;ЛіНасоновш!соавторы^ [59][отметилишовышениегзГ-GAMsi значимые корреляции: былинайденьъмежду sKSAM-3*\* неоптериномж ФНО-альфа:, чтоуказываетна возможности:рассматривать sI(SAM-3 как;альг тернативный маркер клеточно-опосредованнойиммунной'активации^при РА;

ИЛт 1 бетапри ©Аиндуцируетвысвобождение протеаз юугнетает синтеза  
протеогликановжондроцитами, активирует активные: формьгкислорода1 иіта­  
кой медиатор\* воспаления^как Е2! Участие: ИШ6*>* подтверждается! увеличени­  
ем содержания;клеток воспалениям синовиальной:мембране;. а также проли­  
ферацией? хондроцитов. ЖГ-6*>;* усиливает эффекты: ИЛ-1 беттв:отношении:  
синтеза: матриксных протеаз; и угнетения.: синтеза» протеогликанов; .  
[110,116,137]. "■ '■-.■■ . •

. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) - один\* из Th2 зависимых' цитокинов; предполо­жите льноі участвующий, в. развитии: склеродермического фиброза! Уровень, ИЛ-4 в пределах: 1011000 пг/млвыявлену 12! (30%)шз?40 больных системнойі склеродермией? (ЄСД); Отличительными особенностями» этой группы боль­ных были меньшая длительность заболевания, прогрессирование кожного фиброза и висцеральной патологии и тенденциям большей^частоте легочного фиброза..Существенныхразличий~в;поражении?других:внутренних органов;:. как и зависимости содержаншгИЛ-4 от клинических форм и течения^заболе-вания^ выявлено не было. У больных с повышением ИЛ-4 восрови? отмечены более высокие уровни ЦИК, гамма-глобулинов; в то время\* как, содержание

**19** острофазовых реактантов было ниже, чем в остальной группе [64]. Связи ИЛ-

4 с артритом и полимиозитом не выявлено. Действие ИЛ-4 как активатора

фибробластов в легких не является строго специфичным для ССД, а носит,

вероятно, универсальный характер.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — плейотропный цитокин, который синтезируется . многими клетками (Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками, моноцитами, кератиноцитами, мезангиальными и глиальными клетками, клетками некоторых злокачественных опухолей) и проявляет ши­рокий спектр биологических эффектов. ИЛ-6 осуществляет передачу внутри­клеточного сигнала двумя путями: связывание с мембранным(м) рецептором (Р) и транс-сигнализация [140,161,162,176,195].

Одним из наиболее важных системных провоспалительных эффектов ИЛ-6 является индукция острофазового воспалительного ответа; который ас­социируется с гиперэкспрессией гена ИЛ-6 в печени и проявляется увеличе­нием синтеза острофазовых белков (С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, фибриногена, альфа-1 антитрипсина) и снижением синтеза альбумина. Другие проявления системного действия ИЛ-6 - лихо­радка и анемия. ИЛ-6 индуцирует синтез гепсидина- пептида,,который, свя­зываясь с транпортной молекулой феропортином, ингибирует секрецию же­леза макрофагами и абсорбцию его в кишечнике [160].

У 122 больных СКВ Д.С.Новикова с соавторами [70] обнаружили досто-верную обратную корреляцию показателей вариабельности сердечного ритма с маркерами воспаления - СОЭ, СРБ и ИЛ-6.

ИЛ-6 является первичным инициатором синтеза С-реактивного белка (СРБ) печенью [190].

**20**

СРБ активирует воспаление и продукцию эндотелина-1 — потенциально­го вазоконстриктора — и может вызвать экспрессию хемоаттрактанта-1 моно­цитов и растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа посредством пути, зависимого от эндотелина-1 и ИЛ-6 [113].

Ускоренное развитие атеросклероза и риск кардиоваскулярных ослож­нений высок у больных ревматического профиля^ [69,73,98,172,183]. Сердеч­но-сосудистые заболевания являются основной причиной преждевременной смерти больных ревматическими заболеваниями [23,85,100,130,182]. При этом имеют значение классические факторы риска типа артериальной гипер-тензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета. В то же время провоспали-тельные цитокины и молекулы адгезии клеток описаны как новые дополни­тельные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у данного контингента больных, наряду с такими факторами, как С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, гомоцистеин, некоторые показатели гемостаза [65,99,169].

Инфаркт миокарда и инсульт, связанные с атеросклеротическим пора­жением сосудов и тромботическими осложнениями при РЗ, являются часты­ми причинами преждевременной смерти больных и развиваются, по данным разных авторов, у 64-76% пациентов [55,56,80,85,105,135,136,144,153].

По крайней мере 3 из 4 классических факторов риска (гиподинамия, ги-  
перлипидемия, избыточная масса тела и курение) наблюдаются у половины  
пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), что требует проведения  
первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений

[1,9,114,129,132,192]. У 40 мужчин с СКВ отмечалась высокая частота тра­диционных факторов риска развития атеросклероза (AT), в первую очередь

**21 ..** нарушения- липидного: обмена с повышением атерогенньгх фракций липопро-

теинов, артериальная гипертензия (АЕ) и курение[39;95].

На;ранней стадии-СКВ'у 44!^4% больных;выявлены факторы» риска раз­  
вития? AT: AF, семейный; анамнез • дислипидемшц курение, диагностированы  
аритмии.; нарушения сократительной s функции миокарда и клапанного аппа­  
рата?^]!: :

Подданным Т.ВїИопковой шсоавторов«[ *1Щ.*хотя\* *бш*один; классический фактор;; риска развития! кардиоваскулярных заболеваний встречался у: 92%< пациентов СКВ, причем наиболее, часто; отмечались дислипидемшг\* и AF -значимые факторы;риска,развития;сердечно-сосудистых заболеваний;, свя­занных с AT.

В' то же время и атерогенез рассматривается? какхроническая; воспали­тельная реакция^подобная реакции гиперчувствительности.замедленного ти­па с: саморегуляцией [41,142, 186Д87]; Аутоиммунные механизмы выявлены; при хронической; сердечной; недостаточности (ХСН); различной" этиологии;

[28]1. .' '.".

В;И.Мазуров с соавторами;[51^;обследовали 136 больных ИБС и выяви­  
ли активное участие иммуновоспалительных механизмов в формировании-  
коронарного атеросклероза. Существенная роль вэтом>процессе принадле­  
жит цитокинам. Уровни ИЛ-1 бета, ИЛ-2, ИЛ-б^ИЛ-8- ФНО-альфа, рИЛ-2 в  
крови> у больных ИБС оказались; выше, чем в группе здоровых лиц. Сосуди­  
стая стенка аорты и лучевойартерии содержала мРНКИЛ- 1бёта^ШТ-2 и.ИЛ-  
6<[73,166;177,187]. \* .

При раннем РА у 22 больных обнаружено скопление макрофагов и экс­прессия хемокинов и матричных металлопротеиназ в ткани синовии. Показа­но, чтогхемокины играют роль в миграции макрофагов'в сустав при РА [139].

M.Pierer и соавторы [168] изучали синовиальную жидкость при артро-центезе коленного суставау 17 больных РА, 10 больных остеоартрозомш 12 больных с другими воспалительными артритами. У- больных РА синовиаль­ные фибробласты продуцировали различные хемокины. Такие цитокины как IL-lb, TNF-a иЛЬ-18 продуцируются моноцитами или Т клеткамии стимули­руют выработку хемокинов фибробластамш

Исследование 49 больных GKB; позволило сделать,вывод, что>наиболее высокой информативностью и диагностической значимостью; обладают IL-6 (чувствительностью 95,3%, специфичность 85^7%), Ш-8 (чувствительность 97,8%, специфичность 90-7%), TNF-альфа; (чувствительность 100%,: специ­фичность, 94,3%), которые относятся к провоспалительным цитокинам, акти­вирующим миграцию и дегрануляцию клеток и изменяющим; проницаемость

...',.'•■ ' ■ .,- , . -і

сосудистой стенки [29].

Показано, что в эксперименте ИЛт8 связывается с сорбированным на. пластинке белком острой фазы - С-реактивным белком; В то же время СРБ и ИЛ-8, являясь хемоаттрактантами для нейтрофилов здоровых доноров^ теря­ют свои хемоаттрактантные свойства при сочетанном действии. Таким обра­зом, белки острой, фазы воспаления (СРБ) влияют на адгезию и миграцию нейтрофилов, а в иммобилизованном состоянии могут связывать провоспа-лительный цитокин ИЛ-8. Е.ВТалкина и соавторы [14] предлагают гипотезу, что СРБ и ИЛ-8 могут выступать. в качестве как про-, так и противовоспали­тельных факторов.

**23**

Интерлейкин-8 вызывает направленную миграцию (хемотаксис) лейко­цитов в очаг воспаления, влияет на трансэндотелиальную миграцию нейтро-филов, повышая их авидность к ICAM-1, sICAM-2 [14,179]. Установлено, что ИЛ-8 - значимый предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности [164].

При повышении содержания в крови медиаторов воспаления не выяв­лено взаимного усиления эффекта, а, наоборот, происходит взаимное его по­давление. В эксперименте ИЛ-8 вызывал увеличение экспрессии CD11/CD18, а СРБ - CD 18. При одновременном действии этих двух факторов (СРБ и ИЛ-8) отсутствовали стимулирующие влияния на CD11 и CD 18, и смесь не обла­дала хемотаксическим действием [14].

Уровень интерлейкина-8 был изучен у 40 больных СКВ. Повышение уровня ИЛ-8 ассоциировалось с наличием вторичного АФС и поражением ЦНС [75,92].

Использование мультиплексного анализа в НИИР РАМН в рамках Фе­деральной целевой программы позволило исследовать цитокиновый профиль с определением концентрации 27 цитокинов, хемокинов, факторов роста у больных РА [58,124].

Аутоиммунные механизмы выявлены при хронической сердечной не­достаточности (ХСН) различной этиологии. К.А.Зыков с соавторами [28] при исследовании 43 пациентов с ХСН при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) отметили повышение уровня ИЛ-8. У этих больных при наличии ан-тимиокардиальных антител (АМАТ) повышенный уровень ИЛ-8 прямо кор­релировал с повышенным содержанием эндотелина и метаболитов и отрица­тельно с фактором Виллебранда, что свидетельствует об участии медиаторов

24 воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении систоличе­ской функции сердца. Выявлены корреляционные связи между уровнями СРБ. и ИЛ-8, а также ИЛ-6. Авторы считают, что взаимосвязь между эффек­тами провоспалительных факторов, неоднозначна. Повышение уровней ме­диаторов воспаления надо рассматривать.как сложное сетевое взаимодейст­вие, вероятно, как механизм саморегуляции.

Про- и противовоспалительные цитокины оказывают регулирующее влияние на активность коагуляционного гемостаза и эффективность фибри-нолиза при активном РА, что было показано Е.В.Зоновой и соавторами [26,27] при обследовании 54 больных. Высокой лабораторной и клинической активности РА соответствовало повышение уровня СРБ, Е-селектина, нали­чие тромбоцитоза, лабораторных признаков тромбинемии и дефицита систе­мы фибринолиза. У пациентов с тромбинемией-более чем в 2 раза^ была по­вышена концентрация ИЛ-5 в сыворотке крови. Тромбин является активным индуктором дифференцировки В-лимфоцитов; фактором дифференцировки и активации эозинофилов. Негативная ассоциация ИЛ-5 с уровнем плазмино-гена протектирует благоприятный исход гипокоагуляции^ несмотря на высо­кое содержание продуктов ранней деградации фибрина, D-димеров и провос-палительного истощения системы фибринолиза. Высокое содержание TNF-myr, TL-2, GM-CSF ассоциирует с параметрами, отражающими повышенную агрегацию и гиперкоагуляцию у больных активным РА..

Повышение Е-селектина коррелировало с гиперкоагуляцией и уровнем плазминогена. С предшественником плазмина и дефицитом в системе фиб­ринолиза ассоциирует уровень РФ. Гиперагрегация тромбоцитов сопровож­дается высокими концентрациями СРБ в сыворотке крови. Провоспалитель-

**25** ные цитокины GM-CSF, INFy, TNF-альфа и IL-10 выявлены в ассоциации с

высоким титром РФ, содержание противовоспалительного IL-13 повышено у

больных РА без дефицита в системе естественных антикоагулянтов [26,27].

В последние годы патогенез остеоартроза (ОА), который рассматривают как хроническое воспалительное заболевание сустава, связывают с наруше­нием равновесия между процессами репарации и деградации матрикса хря­ща. Развитие синовита определяется активацией матриксных металлопротеи-наз и гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов при дефиците проти­вовоспалительных цитокинов [106]. Ряд авторов указывают на возможную диагностическую ценность СРБ как маркера воспаления при ОА [181].

В патогенезе ОА важную роль играют интерлейкины (ИЛ-1 и -6) и аль-фа-ФНО. Именно ИЛ-1 бета — главный медиатор деструкции суставных тка­ней при ОА, а альфа-ФНО отводится более «скромное» место, и его влияние, по-видимому, неразрывно связано с ИЛ-1 бета [110,116].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, страдающих ревматоидным артритом и системной красной  
волчанкой выявлены признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся дос­  
товерным (р<0,01) повышением уровней показателей по сравнению с груп­  
пой контроля:

- sVCAM-1 до 1929 нг/мл [1297,6; 2739,6] при ревматоидном артрите, в  
группе системной красной волчанки - 1497,3 нг/мл [919,6; 2348,6].

- Антиген фактора фон Виллебранда повышался у пациентов ревматоид­  
ным артритом до 1,4 МЕ/мл [0,83; 1,91], при системной красной волчанке -  
1,4 МЕ/мл [0,54; 2,2].

- Количество десквамированных эндотелиоцитов равнялось в группе боль­  
ных ревматоидным артритом 5 х 104 /л [2; 7], у пациентов системной крас­  
ной волчанки было на уровне 3,5 х 104 /л [2; 8].

2. Содержание ИЛ-8 в группах ревматоидного артрита и системной красной  
волчанки было достоверно выше, чем в группе контроля: 412,8 пг/мл  
[295;547], 331,1 пг/мл [285; 394,6], 208 пг/мл [206,5; 211,5] соответственно,  
прир<0,01.

3. Установлены достоверные положительные взаимосвязи между клини­  
ческими шкалами активности ревматоидного артрита (DAS28), системной  
красной волчанки (SLAM, SLEDAI) и маркерами эндотелиальной дисфунк­  
ции (sVCAMM, АГ ФВ, ДЭ): при увеличении активности заболевания на­  
блюдалось нарастание концентраций показателей активации эндотелия. При  
этом коэффициенты корреляции R составили 0,82, 0,80 и 0,85 соответствен­  
но в группе РА при р<0,01, у пациентов из группы СКВ - коэффициенты кор­  
реляции R между SLAM и показателями воспаления (sVCAM-І, АГ ФВ, ДЭ)

**88** равнялись 0,64, 0,69 и 0,61 соответственно, р<0,01. Между индексом актив­ности SLEDAI и sVCAM-1, АГ ФВ, ДЭ коэффициенты Спирмана соответст­вовали 0,64, 0,53 и 0,81 при р<0,01.

1. При увеличении концентраций показателей воспалительного процесса достоверно,отмечался рост маркеров дисфункции эндотелия\*в группе боль­ных ревматоидным артритом. Так, уровень sVCAM-І коррелировал с кон­центрациями СОЭ, СРБ и РФ IgG, коэффициенты корреляции составили 0,73, 0,86 и 0,59 соответственно, р<0,01; R для антигена фактора фон Виллебранда и показателей активности воспаления (СОЭ, СРБ и РФ IgG) равны 0,68, 0,83 и 0,52 соответственно, р<0,01. Коэффициенты Спирмана 0,79, 0,87 и 0,6 оп­ределялись между количеством десквамированных эндотелиоцитов - с одной стороны и показателями СОЭ, СРБ, РФ IgG - с другой, р<0,01.
2. В группе пациентов системной красной волчанки достоверно с увеличе­нием значений лабораторных показателей воспаления (СОЭ, СРБ, РФ) нарас­тала концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции. Для sVCAM-І ко­эффициенты корреляции составили 0,70, 0,61 и 0,51 соответственно, р<0,05; для антигена фактора фон Виллебранда R равны 0,66, 0,56 и 0,4 прир<0,05. Для количества десквамированных эндотелиоцитов коэффициенты Спирмана были следующими: 0,70, 0,60 и 0,44, р<0,05.
3. Между группами больных РА и СКВ установлены достоверные различия по уровням СРБ и ИЛ-8, р=0,01 и р=0,001 соответственно, что говорит о бо­лее агрессивном иммуновоспалительном процессе при РА, а следовательно, и более серьезном эндотелиальном повреждении.

**89 ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Исследование концентраций сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-1), десквамированных эндотелиоцитов, антигена фактора фон Вил-лебранда в сыворотке больных РА, СКВ рекомендуется использовать как иммунологические маркеры активности воспалительного процесса.
2. Определение концентрации sVCAM-І у больных РА и СКВ позво­ляет осуществить не только анализ эндотелиальнои дисфункции, но и ком­плексную оценку степени активности системных заболеваний.
3. Индексы DAS28, SLAM, SLEDAI наряду с определением степеней активности, должны использоваться для косвенной оценки эндотелиальнои дисфункции у больных ревматоидным артритом и системной красной вол­чанкой.

**90 Указатель литературы**

1 .Алекберова З.С.; Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Клинические и субклинические проявления атеросклероза при СКВ. // Научно-практ. ревматол. - 2004. - № 4. - С. 3.

2.Алекперов Р.Т., Баранов А.А., Абайтова Н.Е. Ассоциации уровня С-реактивного белка с клиническими проявлениями при системной скле­родермии. 7/ Тер. арх. - 2006. - Т.78. - №6. - С. 30-35.

З.Алекперов Р.Т., Тимченко А.В., Самсонов М.Ю. и др. Уровень рас­творимого рецептора 1 типа фактора некроза опухоли у больных систем­ной склеродермией. // Тер. арх. - 2004. - Т. 76. - №5. - С.11-15.

4.Александров А.В., Гонтарь И.П., Алехина И.Ю., Зборовский А.Б. Перспективы применения ангтигенных наносистем в диагностике и лече­нии воспалительных ревматических заболеваний. // Тер. арх. - 2009. - Т. 81.- №5.-С. 48-51.

5.Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Инновационные технологии в ла­бораторной диагностике ревматических заболеваний. // Научно-практ. ревматол. - 2010. - № 2. - С. 13-20.

6.Александрова Е.Н., Новиков А.А., Диатроптов М.Е., Насонов Е.Л. Подход к прогнозированию терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. // Научно-практ. ревматол. 2009 (прил.).-№3.-С.3-17.

7.Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и др. Неоптерин при антифосфолипидном синдроме (АФС). В кн.: V съезд ревматологов России: Сб. мат. съезда (тезисы). М.; 2009. - №10. - С.7

**91** 8.Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и др. Цитокины

при антифосфолипидном синдроме (АФС). В кн.: V съезд ревматологов

России: Сб. мат. съезда (тезисы). М.; 2009.- №11.- С.7.

9.Бажанов Н.П., Пак Ю.В. Поражение миокарда и коронарных арте­рий сердца у пациентов системной красной волчанкой и антифосфоли-пидным синдромом. // Тер. арх. - 2004. - Т.76. - №5. - С. 86-90.

Ю.Беляева И.Б., Лапин СВ., Созина А.В. и др. Антитела к цикличе­ским цитруллин-содержащим антигенам в диагностике и прогнозировании течения раннего ревматоидного артрита. // Медицинская иммунология. -2007.-Т.9.-№1.-С.77-84.

11.Бочкова Ю.В., Раскина Т.А. Эндотелиальная функция при раз­личных клинических вариантах ревматоидного артрита у больных жен­ского пола в постменопаузе в зависимости от наличия артериальной ги-пертензии. // В кн.: V съезд ревматологов России: Сб. мат. съезда (тези­сы). М.; 2009. - №73. - С. 23

12.Габараева Л.Н., Хетагурова З.В., Тотров И.Н., Улубиева Е.А. Ме­ханизмы развития эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом. // В кн.: V съезд ревматологов России: Сб. мат. съезда (тезисы). М.; 2009. - № 96. - С.28.

ІЗ.Гавва Т.Н., Попкова Т.В. Смирнов А.В. и др. Связь между кон­центрацией С-реактивного белка, минеральной плотностью костной ткани и кардиоваскулярными нарушениями у больных ревматоидным артритом. // Научно-практ. ревматол. - 2008. - № 3. - С. 30-38.

**92**

Н.Галкина Е.В., Назаров П.Г., Полевщиков А.В. и др. Взаимодейст­вия между С-реактивным белком, сывороточным Р-компонентом амилои­да и интерлейкином-8 и их влияние на функции нейтрофилов. // Russian J. Immunol. - 2000. - V:5. - №4. - P. 363-374.

15.Галушко E.A., Эрдес Ш.Ф., Базоркина Д.И. и др. Распространен­ность ревматоидного артрита в России. // Тер. арх. - 2010. - Т.82. - №5. -С. 9-14.

Іб.Голоева Р.Г., Волков А.В., Алекберова З.С. Эндотелиальная дис­функция у больных с болезнью Бехчета (ББ). // В кн.: V съезд ревматоло­гов России: Сб. мат. съезда (тезисы). М.; 2009. - №109. - С. 32.

П.Горбунов В.В., Царенок С.Ю., Росин И.В. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и продукция цитокинов сыворотки крови при ревматической болезни сердца. // Тер. арх. - 2008. - Т.80. - № 12. - С. 37-39.