

УДК: 616.72-002.77:612.017.1:579.8:616-097:615.37

## Особенности гуморального иммунного ответа у больных ревматоидным артритом при различных типах ремоделирования миокарда

А.В. Петров, А.А. Алексеева, Г.Н. Кошукова, Е.Г. Пономарева

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь***Ключевые слова:** гипертрофия левого желудочка, криоглобулины, антикардиолипидные антитела, белки теплового шока

**Р**евматоидный артрит (РА) – одно из наиболее часто встречающихся и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека с высокой социальной значимостью [5]. Согласно результатов большинства мета-анализов, основанных на данных национальных регистров разных стран, основной причиной смерти у больных РА являются нежелательные сердечно-сосудистые события, такие как инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульт, которые ответственны более, чем за половину случаев фатальных исходов при РА [4]. Классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при РА подобны таковым в основной популяции: дислипидемия, сахарный диабет, курение, избыточный вес, артериальная гипертензия (АГ), возраст, и др. [6,8]. Маркерами сердечно-сосудистых заболеваний также считают различные иммунологические медиаторы, в том числе С-реактивный белок (СРБ), растворимые рецепторы фактора некроза опухоли- $\alpha$ , антифосфолипидные антитела [3,4]. Несмотря на большое внимание ученых к проблеме раннего развития атеросклеротического процесса у больных РА, работ по изучению закономерностей патогенеза развития ХСН у этих больных очень мало. Прогрессирование ХСН у больных РА обычно протекает латентно и связано с системным воспалительным процессом, активацией провоспалительных цитокинов и развитием хронического воспалительного процесса в оболочках сердца [9]. В настоящее время не вполне выяснены иммунные механизмы, инициирующие и поддерживающие воспалительный процесс в миокарде, не идентифицированы его клинические и

лабораторные предикторы.

Целью нашей работы явилось изучение роли гиперпродукции ряда гуморальных аутоиммунных факторов при различных вариантах ремоделирования миокарда у больных РА.

### Материал и методы обследования

Для решения задач, поставленных в работе, обследованы 129 больных РА (89,15% женщин, 10,85% мужчин). Возраст больных к началу наблюдения колебался от 19 до 76 лет (средний возраст  $46,28 \pm 1,00$  года). В исследование включались пациенты с I–II степенями активности воспалительного процесса и длительностью заболевания от 1 года до 20 лет. Все больные находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении КРУ «КБ им. Н. А. Семашко» г. Симферополя и были обследованы в соответствии со стандартами диагностики согласно критериям Американской ревматологической ассоциации. В исследование не включались больные с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, центральной и периферической нервной систем. Все больные принимали стандартизированную терапию РА, включавшую метотрексат в дозе от 7,5 до 20 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой, часть больных (49,61 %) принимали ГК в дозах от 2,5 до 10 мг в сутки (в пересчете на преднизолон). Контрольная группа состояла из 32 практически здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту. Выделение криоглобулинов из сыворотки крови проводили по методу предложенным

Kalavidouris A. и Jonson R., усовершенствованным Константиновой Н.А. [2]. Определение антител к кардиолипину класса IgG и IgM проводилось при помощи иммуно-ферментного анализа (методом ELISA) с использованием тест-системы ORG 515 Anti-Cardiolipin IgG / IgM, Германия. Содержание антиэндотоксиновых антител к относящемуся к семейству белков теплового шока hsp60 эндотоксин-ассоциированному протеину клеточной стенки E.coli (анти-ЭП) классов А, М и G (соответственно IgA-анти-ЭП, IgM-анти-ЭП и IgG-анти-ЭП) в сыворотках крови больных РА и лиц из контрольной группы определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [1]. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Acuson-128 XP пр-ва США в В- и М-режимах по общепринятой методике. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Penn Convention (7), с последующей индексацией к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Для оценки геометрии ЛЖ (7) рассчитывают относительную толщину стенок (ОТС). Для определения нарушений сердечного ритма всем пациентам проводили суточное мониторирование ЭКГ с помощью Холтеровской системы мониторирования ЭКГ «ДиаКорд» АО «Солвейг» (Украина).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Гипертрофические изменения миокарда ЛЖ наблюдались у большинства (64,3%) наблюдаемых больных РА, при этом выявлены различные типы ремоделирования ЛЖ, среди которых преобладал эксцентрический вариант ГЛЖ (ЭГЛЖ) – 36,43% (47 больных). У 22,48% (29) больных РА отмечалась концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ), у 37,98% (49 больных) – нормальная геометрия ЛЖ и лишь в 3,1% случаев (4 пациентов) было выявлено концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРЛЖ). Для исключения влияния АГ на процессы ремоделирования миокарда нами были выделены две группы больных – в 1-ую клиническую группу вошли больные РА, не имеющие АГ ( $n=41$ ), 2-ую группу составили больные РА, страдающие АГ ( $n=33$ ), и изучены геометрические изменения миокарда ЛЖ. У больных РА без сопутствующей АГ в 58,54% случаев наблюдалась нормальная геометрия миокарда, частота ГЛЖ составила 41,47%, среди которой преобладал вариант ЭГЛЖ (у 34,15% больных), а КГЛЖ и КРЛЖ определялись в небольшом количестве случаев (4,88% и 2,44% соответственно).

Таким образом, эксцентрический тип ГЛЖ, который наблюдается примерно у четверти больных РА в сочетании с АГ и трети больных РА без сопутствующей АГ, является более характерным для РА по сравнению с другими типами нарушения геометрии ЛЖ и не зависит от наличия или

отсутствия АГ.

Для проведения сравнительного анализа гуморальных иммунных факторов и морфо-функциональных показателей миокарда были выделены три клинические группы: I-ая группа – 46 пациентов с РА, имеющих по данным ЭхоКГ исследования эксцентрический тип ремоделирования миокарда, II-ая группа включила 50 больных РА с нормальной геометрией миокарда ЛЖ, III-группу составили 29 больных с концентрическим вариантом гипертрофии миокарда ЛЖ.

Исходя из полученных результатов, все больные РА с различными вариантами ремоделирования миокарда имеют существенный дисбаланс изучаемых гуморальных факторов иммунитета, который наиболее выраженный у пациентов с гипертрофическими изменениями миокарда ЛЖ и, в частности, ЭГЛЖ и минимально изменен у больных РА, имеющих нормальную геометрию ЛЖ. Так, у больных с ЭГЛЖ отмечается увеличение концентрации IgM-анти-ЭП в 1,49 раза и повышение уровня IgG- анти-ЭП в 1,95 раза по сравнению с группой контроля. Также выявлено максимальное повышение титра антикардиолипидных антител именно у больных РА с ЭГЛЖ: IgM к кардиолипину в 3,25 ( $p < 0,001$ ) раза были выше в сравнении с показателями контрольной группы и в 1,44 раза ( $p < 0,05$ ) достоверно отличался от концентрации аналогичного класса антител к кардиолипину у больных РА, имеющих нормальный тип ремоделирования миокарда ЛЖ. Также зависимость обнаружена и в отношении антикардиолипидных антител класса IgG, уровень которых превышал показатель IgG к кардиолипину у пациентов контрольной группы в 3,01 раза ( $p < 0,001$ ), и сохранялась тенденция к преобладанию концентрации этого класса антител ( $p > 0,05$ ) у больных с эксцентрическим типом гипертрофии ЛЖ среди остальных вариантов ремоделирования миокарда. Интересным также представляется и тот факт, что концентрация криоглобулинов наибольшей была у пациентов, страдающих РА и имеющих ЭГЛЖ – в 2,29 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с криоглобулинемией в контрольной группе и превосходил значение криоглобулинов у пациентов с нормальной геометрией миокарда ЛЖ в 1,32 раза ( $p < 0,05$ ), в то время как показатель криоглобулинов в группе пациентов с КГЛЖ в 2,08 раз выше уровня криоглобулинов в когорте практически здоровых лиц и достоверно не отличался от аналогичного иммунного показателя в группе пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Нами были прослежены корреляционные связи между изучаемыми показателями в группе больных РА с выявленной ЭГЛЖ. Обнаружена прямая корреляционная связь между концентрацией IgM к кардиолипину и суправентрикулярной частой экстрасистолы ( $r=0,375$ ,  $p < 0,05$ ), групповыми ЖЭ ( $r=0,475$ ,  $p < 0,001$ ), ранней ЖЭ ( $r=0,525$ ,  $p < 0,001$ ),

продолжительностью интервала PQ ( $r=0,320$ ,  $p<0,05$ ), прямая статистически достоверная зависимость между антикардиолипидовых антителами класса IgG и частой СЭ ( $r=0,427$ ,  $p<0,005$ ), ранней ЖЭ ( $r=0,608$ ,  $p<0,001$ ). Также обнаружена прямая связь корреляции между криоглобулинемией и частой СЭ ( $r=0,447$ ,  $p<0,005$ ), ранней ЖЭ ( $r=0,778$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

Развитие ГЛЖ, возникновение эктопических наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, желудочковых экстрасистол высоких градаций, ассоциированы с более высокими титрами антикардиолипидовых антител, криоглобулинов и антител к белкам теплового шока.

Более выраженная гиперпродукция указанных факторов гуморального звена иммунитета характерна для ЭГЛЖ. Об этом свидетельствует статистически достоверное повышение уровней анти-IgM-антикардиолипидовых антител и криоглобулинов у пациентов с ЭГЛЖ по сравнению с пациентами, имеющими признаки

концентрического типа ГЛЖ, более характерного для больных РА с сопутствующей АГ.

### Литература

1. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Микротурбидиметрический метод определения IgA, IgM, IgG человека. // Иммунология та алергологія. — 2000. — № 1. — С. 12-15.
2. Константинова Н.А. // Криоглобулины и патология. — М.: 1999. — 176с.
3. Лапин С. В. Сравнительная характеристика специфических аутоантител при ревматоидном артрите / С. В. Лапин, А. А. Маслянский, В. И. Мазуров, А. А. Тоголян // Терапевтический архив. — 2005. — № 12. — С. 53-59.
4. Насонов Е.А., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Научно — практич. ревматол. — 2004. — № 4. — С. 4-8.
5. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В.Н. Коваленко. — К.: Морион. — 2001. — 272с.
6. DeMaria A.N. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // Am. J. Cardiol. — 2002. — № 89. — P. 33-38.
7. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // Circulation. — 1977. — Vol. 55. — P. 613-618.
8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — № 19. — P. 1550-1558.
9. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2002. — № 14, 2. — P. 115-120.

### Особливості гуморальної імунної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит при різних типах ремоделювання міокарда.

А.В. Петров, Г.А. Алексеева, Г.М. Кошукова, Є.Г. Пономарева

Метою нашого дослідження було вивчення ролі гіперпродукції деяких факторів гуморальної імунної ланки при різних варіантах гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Для вирішення поставлених завдань було обстежено 129 хворих на РА з I-II ступенями активності запального процесу і тривалістю захворювання від 1 року до 20 років. Розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, виникнення шлуночкових екстрасистол високих градацій асоційовані з більш високими титрами антикардіоліпінних антитіл, криоглобулінів і антитіл до білків теплового шоку. Більш виражена гіперпродукція зазначених факторів гуморальної ланки імунітету характерна для ексцентричного варіанту ГЛШ, більш типового для РА і незалежного від супутньої АГ типу ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

### Features of the humoral immune response in patients with rheumatoid arthritis with various types of myocardial remodeling.

A.V. Petrov, G.A. Alekseeva, G.N. Koshukova, E.G. Ponomareva

The aim of our study was to investigate the role of overproduction of some factors of the humoral immune level in different variants of left ventricular hypertrophy patients with rheumatoid arthritis (RA). To solve the tasks was examined in 129 patients with RA and I-II degrees of inflammatory activity and disease duration from 1 year to 20 years. The development of left ventricular hypertrophy, the appearance of high grade ventricular associated with higher titers of anticardiolipin antibodies, cryoglobulins, and antibodies to heat shock protein more pronounced hyperproduction of these factors of humoral immunity characteristic of eccentric version of LVH, more typical of RA and is