

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция. — СПб.: Командор-SPB, 2005. — 126 с.
2. Короткий Н.Г., Шафранов В.В., Таганов А.В. и др. Этиология, клиническая, морфологическая, физикальная диагностика и лечение СВЧ-криогенным методом // Кожные и венерические болезни. — 1998. — №4. — С. 19-22.
3. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1990. — 591 с.
4. Мяделец О.Д., Бледнов А.В. Возможность профилактики образований рубцовой ткани при посттравматической регенерации колеи // Проблемы профилактической медицины: сб. науч. трудов. — Витебск, 1995. — С. 19-21.
5. Озерская О.С. Способы коррекции гипотрофических рубцов // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2002. — №2. — С. 53-57.
6. Озерская О.С. Патогенетическое обоснование новых методов терапии рубцов: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 32 с.
7. Осипов А.А., Суворова А.В., Трубников П.Н. К вопросу о патогенезе и биомоделировании келоидных рубцов // Детская хирургия. — 2001. — №4. — С. 34-36.

**Информация об авторах:** 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, e-mail: PRA5555@mail.ru.

Карапетян Геворг Эдуардович — к.м.н., ассистент;

Винник Юрий Семенович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой;

Пахомова Регина Александровна — к.м.н., ассистент; Кочетова Людмила Викторовна — к.м.н., профессор.

© КУШНАРЕНКО Н.Н., ГОВОРИН А.В., СТОВБА Е.С. — 2012  
УДК 612.017.1:616.12-008.331.1:616-089.4

### РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРЕ

Наталья Николаевна Кушнарченко, Анатолий Васильевич Говорин, Елена Сергеевна Стовба  
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, зав. — к.м.н. Н.Н. Кушнарченко)

**Резюме.** Исследовали уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20 и IL-23) и их растворимых рецепторов в сыворотке крови (SRp55 TNF- $\alpha$ , SR IL-6) у больных с первичной подагрой. Увеличение содержания изучаемых цитокинов и дефицит растворимых рецепторов SR IL-6, максимальный уровень эндотелина-1 сыворотки крови и активность фактора фон Виллебранда выявлены у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией. Установленные нарушения могут свидетельствовать о включении иммунологических механизмов в формирование артериальной гипертензии и протромботического статуса у больных первичной подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, цитокины, растворимые рецепторы цитокинов, эндотелин-1, фактор фон Виллебранда, артериальная гипертензия.

### IMMUNOLOGIC DISTURBANCES CONTRIBUTION TO ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN PRIMARY GOUT

Kushnarenko N.N., Govorin A.V., Stovba E.S.  
(Chita State Medical Academy, Chita, Russia)

**Summary.** Cytokine level (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20 and IL-23) and cytokine soluble receptors (SRp55 TNF- $\alpha$ , SR IL-6) were studied in patients with primary gout. Increases of cytokine content and deficiency of soluble receptors SR IL-6, the maximum level of endothelin-1 in blood serum and von Willebrand factor activity were marked more in subjects with gout associated with arterial hypertension. Revealed impairments are supposed to indicate the inclusion of immunological mechanisms in the development of arterial hypertension and prothrombotic status in patients with primary gout.

**Key words:** gout, cytokines, cytokine soluble receptors, endothelin-1, von Willebrand factor, arterial hypertension.

Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8,5]. Учитывая частое развитие артериальной гипертензии (АГ) при подагре, это состояние может являться одной из ведущих причин смерти у данной категории больных. Основной механизм развития острого и хронического артрита у лиц с гиперурикемией — отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах и периартикулярных тканях [15]. При подагрическом артрите кристаллы МУН фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, приводя к мощному воспалительному ответу со стороны синовиальной оболочки суставов с выработкой широкого спектра провоспалительных медиаторов — цитокинов, лейкотриенов, простагландинов, супероксидных кислородных радикалов, системы комплемента, которые играют важнейшую роль в повреждении тканей [15]. Воспаление изменяет все физиологические функции эндотелия, при нарушении его функции активируются фибринолитические свойства крови, происходит выход фактора фон Виллебранда (vWF) из мест хранения в субэндотелии, увеличение выработки веществ, относящихся к классу

вазоконстрикторов, в частности эндотелинов, что предрасполагает к тромбообразованию и вазоспазму [4,12].

Однако взаимосвязь профиля цитокинов и их растворимых рецепторов, значение эндотелина и фактора фон Виллебранда в развитии АГ у мужчин с первичной подагрой детально не изучена. В связи с этим, целью нашего исследования было изучение профиля цитокинов, эндотелина-1 и фактора фон Виллебранда у мужчин с первичной подагрой в зависимости от наличия АГ.

#### Материалы и методы

Нами было обследовано 175 мужчин с первичной подагрой, диагноз выставлен на основании классификационных критериев по S.L. Wallace (1977). Участники подписывали форму добровольного информированного согласия на включение в исследование.

Всем пациентам проводилось тщательное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ). Критерием исключения явилось наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни, терапия аллопуринолом. Суточное монито-

Таблица 1

Содержание МК, эндотелина-1 сыворотки и коллагенсвязывающая активность фактора фон Виллебранда у мужчин с первичной подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=29)	1 группа (нормотоники) n=74	2 группа (с АГ) n=101
МК, мкмоль/л	247,49 [200,0; 293,5]	476,0* [426,0; 514,0]	522,0*** [464,0; 610,0]
vWF, %	78 [57; 99]	120 [74; 158]*	152 [125; 183]**
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,19 [0,16; 0,27]	0,88* [0,77; 1,62]	1,36*** [0,91; 2,32]

Примечание: здесь и в последующих таблицах данные представлены в виде медианы (25й; 75й перцентили); \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ ).

рирование артериального давления (СМАД) осуществляли с помощью аппарата «АВРМ» фирмы «Meditech» (Венгрия) с использованием программного обеспечения Medibase. Оценку данных, полученных при СМАД, проводили согласно рекомендациям Канадского общества по АГ [14]. Мочевую кислоту (МК) сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа изучалась концентрация интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10) («Вектор-Бест», Россия); интерлейкина-20 (IL-20), интерлейкина-23 (IL-23) («BCM Diagnostics», США), растворимых рецепторов SRp55 TNF- $\alpha$ , SR IL-6 («Bender Medsystems», Австрия), эндотелина-1 в сыворотке крови («Biomedica Group», Австрия). Коллагенсвязывающая активность vWF оценивалась методом ристоцетин-кофакторной активности на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» (модель ЛА230, Россия) с использованием набора реактивов НПО РЕНАМ, Россия. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Для оценки различий между несколькими группами применялся критерий Крускаллы-Уоллиса. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$  [2].

### Результаты и обсуждение

На основании показателей СМАД были выделены пациенты, страдающие первичной подагрой с нормальным АД (74 мужчины) — 1 группа и в сочетании с АГ (101 мужчина) — 2 группа. Мужчины, страдающие первичной подагрой в сочетании с АГ имели более высокий уровень МК сыворотки крови по сравнению с больными подагрой с нормальным АД (табл 1). Количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов у больных подагрой с АГ превышало количество суставов у больных подагрой с нормальным АД (5,0 [2,0; 7,0] против 2,0 [1,0; 2,0]). Больные подагрой с АГ в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита (3,0 [2,0; 7,0] против 2,0 [0,5; 2,0]) и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по шкале ВАШ (44,5 [37,0; 55,0] против 38,5 [33,5; 47,0]) по сравнению с нормотониками.

При определении уровня эндотелина-1 у больных первичной подагрой установлено, что максимальная концентрация исследуемого показателя отмечалась у пациентов с АГ, которая превышала показатели боль-

ных с нормальным АД и здоровых мужчин в 7 раз и на 35,3%, соответственно. Наибольшая активность фактора фон Виллебранда выявлена у пациентов с АГ по сравнению с нормотониками и здоровыми мужчинами (табл 1).

В результате проведенного исследования установлено, что у больных подагрой с АГ происходит существенное увеличение продукции ключевых провоспалительных цитокинов — IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и растворимых рецепторов SRp55 TNF- $\alpha$  (табл. 2). Выявлено, что у больных подагрой с АГ содержание TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  превышало показатели здоровых мужчин в 3,9 и 7,6 раза и больных подагрой без АГ в 1,4 и 1,7 раза, соответственно. Содержание IL-6 у больных с АГ в 2 раза превысило контрольные значения и в 1,5 раза — показатели пациентов с нормальным АД. Уровень растворимых рецепторов сыворотки крови SRp55 TNF- $\alpha$  увеличивался у больных подагрой с АГ в 1,7 раза по сравнению со здоровыми и лишь на 10% по сравнению с нормотониками. Уровень растворимых рецепторов SR IL-6 у больных подагрой с АГ, напротив был снижен на 24,2% по сравнению с контролем и на 12,7% — с нормотониками. Известно, что под влиянием IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  происходит интенсификация процессов ПОЛ [7], которая имеет важное патогенетическое значение в развитии и прогрессировании АГ [1]. IL-1 $\beta$  — секреторный цитокин, осуществляющий влияние на метаболизм соединительной ткани, способствуя резорбции хряща и кости [11]. Считают, что sTNF-R обеспечивает большинство биологических активностей TNF [16]. Через рецепторы к TNF- $\alpha$  осуществляется экспрессия vWF, тканевого фактора (TF), ингибиторов фибринолиза, что отражается на состоянии системы гемостаза [14]. Взаимодействие растворимых рецепторов SR IL-6 с IL-6, получившее название транс-сигналинга, несет ответственность за передачу сигнала внутрь клетки после связывания с IL-6 [9].

У больных подагрой в сочетании с АГ было выявлено значительное увеличение содержания в сыворотке крови IL-2, которое превышало в 3,4 раза показатели здоровых лиц и не было установлено различия с пациентами, у которых по данным СМАД регистрировались

Таблица 2

Показатели цитокинов и растворимых рецепторов цитокинов в сыворотке крови у мужчин с первичной подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=29)	1 группа (нормотоники) n=74	2 группа (с АГ) n=101
IL-1 $\beta$	1,8 [1,4; 2,3]	7,9* [4,1; 13,8]	13,8*** [9,2; 18,3]
TNF- $\alpha$	2,9 [1,4; 3,7]	8,3* [2,4; 11,6]	11,5*** [9,7; 12,1]
IL-2, пкг/мл	2,4 [1,6; 8,6]	8,8* [3,8; 17,8]	11,6* [4,1; 16,9]
IL-4, пкг/мл	2,6 [1,4; 3,2]	2,0 [1,1; 3,1]	1,9 [1,1; 2,8]
IL-6, пкг/мл	3,5 [0,6; 4,7]	4,8* [2,8; 14,3]	7,4*** [4,8; 16,3]
IL-8, пкг/мл	17,1 [13,1; 38,2]	38,0* [27,3; 51,2]	52,2*** [38,6; 71,3]
IL-10, пкг/мл	6,4 [3,1; 9,9]	11,2* [4,7; 25,9]	8,8*** [2,8; 12,9]
IL-20, пкг/мл	4,3 [2,4; 6,6]	7,5* [3,5; 12,9]	12,2*** [7,3; 19,4]
IL-23, пкг/мл	44,3 [30,2; 107,2]	103,1* [81,2; 132,4]	123,6*** [111,2; 204,6]
SRp55 TNF- $\alpha$ , пкг/мл	38,7 [28,5; 57,6]	61,4* [46,3; 69,9]	67,2*** [60,1; 71,0]
SR IL-6, пкг/мл	1617,2 [1410,3; 1863,3]	1180,6* [1069,9; 1384,2]	1030,3*** [958,5; 1106,5]

Примечание: \* — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ); \*\* — статистическая значимость по сравнению с 1 группой ( $P < 0,05$ ).

нормальные цифры АД. IL-2 является важнейшим цитокином, регулирующим клеточный иммунитет, включая стимуляцию провоспалительных цитокинов, синтез антител и противоопухолевую активность [3]. В ряде исследований показано, что IL-4 является плеiotропным цитокином с широким спектром биологической активности, важнейшими функциями которого может служить подавление продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-8, стимуляция пролиферации фибробластов [3]. В нашем исследовании содержание в крови IL-4 практически не отличалось от контрольных значений.

Установлено, что при подагре с АГ и нормальным АД отмечается значительный рост концентрации IL-8 по сравнению со здоровыми лицами в 3 и 2,2 раза, соответственно. Известно, что IL-8 является представителем семейства хемокинов, играющим важнейшую роль в привлечении в зону воспаления нейтрофилов, макрофагов, активации системы комплемента [3]. Усиление продукции хемокинов выступает индикатором активации эндотелия и может играть важную роль в процессах трансэндотелиальной миграции [6], развитии эндотелиальной дисфункции и АГ.

При изучении IL-10 и IL-20 у больных подагрой с АГ получены неоднозначные результаты: IL-20 увеличился (в 1,6 раза), а IL-10 уменьшался на 21,4% по сравнению с показателями больных подагрой с нормальным АД. Установлено выраженное повышение уровня IL-23 у больных подагрой с АГ в 4,6 и 1,7 раза по сравнению с показателями здоровых лиц и пациентами с нормальным АД, соответственно. С представителями семейства IL-10 выявлена взаимосвязь с активностью заболевания у больных ревматоидным артритом: IL-20 усиливает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления и индуцирует

продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 синовиальными фибробластами [10]. Биологические свойства IL-23 позволяют предположить, что он участвует в развитии хронического аутоиммунного воспаления и в патогенезе аутоиммунных заболеваний, IL-23 может потенцировать выброс продуктов деградации коллагена и резорбцию кости [13].

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между количеством пораженных суставов и уровнем TNF- $\alpha$  в сыворотке крови (коэффициент корреляции 0,42,  $p < 0,05$ ). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь интенсивности болевого синдрома, оцениваемого с помощью ВАШ с содержанием IL-10, IL-20 и IL-23 (коэффициенты корреляции от 0,33 до 0,48,  $p < 0,05$ ). Установлена обратная корреляционная взаимосвязь индекса ВАШ с содержанием SR IL-6 (коэффициент корреляции  $-0,41$ ,  $p < 0,001$ ). Положительная корреляционная взаимосвязь (коэффициент корреляции 0,44,  $p < 0,05$ ) существовала также между содержанием МК и уровнем эндотелина-1 сыворотки крови.

Таким образом, у больных первичной подагрой выявлено существенное увеличение в сыворотке крови ряда цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20 и IL-23). Содержание растворимых рецепторов цитокинов в крови было разнонаправленным: содержание SRp55 TNF- $\alpha$  нарастало на фоне снижения концентрации SR IL-6. Максимальные сдвиги цитокинового профиля, увеличение содержания эндотелина-1 и активность фактора фон Виллебранда выявлены у больных подагрой в сочетании с АГ. Установленные нарушения могут свидетельствовать о включении иммунологических механизмов в формирование АГ и протромботического статуса у больных первичной подагрой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Говорин А.В., Филёв А.П. Гипертоническое сердце: механизмы развития, диагностика, применение  $\beta$ -адреноблокаторов. — Чита: Экспресс-издательство, 2006. — 118 с.
2. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С.5-8.
3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.
4. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — №5. — С. 3-10.
5. Складина М.В., Злобина Т.И., Калягин А.Н. Клиническая характеристика и распространённость подагры по материалам Иркутского городского ревматологического центра // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 7. №7. — С. 96-98.
6. Старикова Э.А., Соколов Д.И., Бурова Л.А. и др. Влияние бактериальных лигандов паттерн-распознающих рецепторов моноцитоподобных клеток TLR-1 на их трансэндотелиальную миграцию // Медицинская иммунология. — 2008. — №6. — С. 571-576.
7. Essayan D.M., Fox C., Levi-Schaffer F, et al. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease // J of Allergy and Clinical Immunology. — 1998. — Vol. 102(3). — P. 127-144.
8. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. — 2000. — Vol. 238. — P. 2404-2410.
9. Jones S., Richards P., Scheller J., et al. IL-6 trans-signalling: the in vivo consequences // Interferon Cytokine Res. — 2005. — Vol. 25. — P. 241-253.
10. Hsu Y., Li H., Hsieh M., et al. IL-20 functions as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 54. — P. 2722-2733.
11. Goldring S. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42(2). — P. 11-116.
12. Goon P.K., Boos C.J., Lip G.Y. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction // Clin Lab. — 2005. — Vol. 51. — P. 531-538.
13. Langrish C., Chen Y., Blumenschein W., et al. IL-23 drives a pathogenic T-cell population that induces autoimmune inflammation // J Exp Med. — 2005. — Vol. 201. — P. 733-740.
14. Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // Am J Hypert. — 1999. — Vol. 11. — P. 1149-1157.
15. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview // Am J Med. — 1996. — Vol. 100. — P. 46-52.
16. Tartaglia L.A., Ayres T.M., Wong G.H. A novel domain within the 55 kDa TNF receptor signals cell death // Cell. — 1993. — Vol. 74. — P. 845-853.

**Информация об авторах:** Кушнаренко Наталья Николаевна — заведующая кафедрой, к.м.н., тел. (3022) 354324, e-mail: natnikkush@rambler.ru;  
Говорин Анатолий Васильевич — ректор, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой;  
Стовба Елена Сергеевна — доцент, к.м.н.