

УДК 616.72-002.77

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д. В. БЕСТАЕВ, Л. Н. ГАБАРАЕВА, И. Н. ТОТРОВ, З. В. ХЕТАГУРОВА*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание с прогрессирующим течением, симметричным поражением суставов, внесуставными проявлениями, ранней инвалидизацией [2, 8, 10]. По данным исследователей, заболевание относят к органоспецифическим (системным) проявлениям аутоиммунной патологии, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит сочетанным сдвигам в составе клеточного и гуморального звеньев иммунитета [1, 7, 9]. В последние годы большое внимание уделяется изучению кардиоваскулярных проявлений у пациентов с РА. При РА кардиоваскулярные изменения развиваются значительно раньше, чем в популяции, и патогенетически связывают с неконтролируемым ревматоидным воспалением [2]. Состояние отдельных показателей системы гемостаза и липидного спектра позволяют выявить тенденцию к их изменению [1, 6].

Цель работы – изучение состояния показателей системы свертывания крови и липидного спектра у больных РА в зависимости от клинических проявлений и обосновать пути коррекции выявленных нарушений

Материалы и методы. Проведено клиническое и лабораторное обследование 105 больных РА в возрасте 16–60 лет со сроком заболевания 1–9 и более лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту обследованным больным, исключены какие-либо заболевания за последние 3 месяца. Среди обследованных больных было 17 (16,2 %) мужчин и 88 (83,8 %) женщин (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА

Больные РА (n = 105)	Показатель					
	n		мужчины (n = 17)		женщины (n = 88)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Форма: с системными проявлениями	12	11,4	-	-	12	11,4
суставная	93	88,6	17	16,2	76	72,4
Клинико-иммунологическая характеристика РА: серопозитивный	76	72,4	6	5,7	70	66,7
серонегативный	29	27,6	11	10,5	18	17,1
Течение болезни: быстро прогрессирующее	4	3,8	2	1,2	2	1,9
медленно прогрессирующее	101	96,2	15	14,3	86	81,9
Степень активности: минимальная	10	9,5	-	-	10	9,5
средняя	73	69,5	17	16,2	56	53,3
высокая	22	21	-	-	22	21
Стадия РА: I	15	14,3	-	-	15	14,3
II	48	45,7	17	16,2	31	29,5
III	30	28,6	-	-	30	28,6
IV	12	11,4	-	-	12	11,4
ФНС	-	-	-	-	-	-
0	-	-	-	-	-	-
I	37	35,2	9	8,6	28	26,7
II	66	62,9	8	7,6	58	55,2
III	2	1,9	-	-	2	1,9

Для оценки состояния показателей системы свертывания крови определяли протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику, фибриноген гравиметрическим методом Р.А. Рутберга, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) на коагулометре Solag с использованием тест-наборов фирмы «Ренам» г. Москва. Проводили расчет международного нормализованного отношения (МНО). Показатели липидного профиля, общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ) в сыворотке крови, определяли ферментативно-фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Stat Fax» с использованием тест-наборов немецкой фирмы Diasys, «Human», в диапазоне волн 500–610 нм. Уровень фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) в сыворотке крови изучали методом ИФА с использованием анализатора «TECAN», тест-наборов фирмы «БиоХимМак» г. Москва.

Результаты. В табл. 2 представлены данные содержания ФНО-α и ИЛ-1 в сыворотке крови у пациентов с РА.

Таблица 2

Содержание ФНО-α (Пг/мл) и ИЛ-1 (пкг/мл) в сыворотке крови

Группа обследованных	Показатель	
	ФНО-α	ИЛ-1
Больные РА (n=105)	4,4 ± 0,4**	139,4 ± 4,32**
Системные проявления (n=12)	8,9 ± 0,2**	231,72 ± 15,61**
Суставная форма (n=93)		
Степень активности: минимальная (n=15)	5,1 ± 0,1**	120,12 ± 11,76**
средняя (n=73)	7,7 ± 0,6**	134,43 ± 38,11**
высокая (n=22)	9,6 ± 0,5**	240,14 ± 42,46**
Стадия: I (n=15)	4,5 ± 0,1**	121,36 ± 14,6**
II (n=48)	7,5 ± 0,6**	156,32 ± 8,6**
III (n=30)	8,2 ± 0,4**	210,41 ± 16,7**
IV (n=12)	8,6 ± 0,9**	224,34 ± 21,61**
Контрольная группа (n=30)	3,5 ± 0,6	52,30 ± 7,80

Примечание: ** - достоверность различий между группами больных и здоровых (p < 0,001)

Уровень ФНО-α и ИЛ-1 в сыворотке крови у 102 и 105 обследованных РА оказался повышенным. При системных проявлениях средней и высокой степеней активности и нарастании стадии патологического процесса, уровень ФНО-α и ИЛ-1 статистически достоверно нарастал. У больных РА уровень ПТИ в крови колебался в пределах 90–108%. Больше повышение уровня ПТИ в крови было у лиц с системными проявлениями РА (M±m=106,4±1,36; KГ: M±m=91,4±2,14; p<0,001) (табл. 3)

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у больных РА (M ± m)

Группа обследованных	Показатель			
	ПТИ (%)	МНО	Фибриноген г/л	АЧТВ (сек)
Больные РА (n=105)	106,4±1,36**	0,88±0,07*	6,2±0,9**	28,4±1,3**
Системные проявления (n=12)	102,36±4,45*	0,91±0,06*	5,4±1,12*	34,7±2,4*
Суставная форма (n=93)				
Степень активности: минимальная (n=15)	95,8±1,6	0,98±0,14	3,2±0,17	40,4±1,0
средняя (n=73)	102,46±2,45**	0,94±0,16	5,27±1,2*	33,9±2,48*
высокая (n=22)	104,02±1,32**	0,90±0,16*	5,41±1,1*	29,5±1,7**
Стадия РА: I (n=15)	101,2±2,1*	1,03±0,08	3,24±0,16*	39,2±1,8
II (n=48)	102,3±2,43*	0,97±0,11	4,7±0,81*	33,4±2,25*
III (n=30)	102,7±0,37**	0,93±0,05*	5,12±0,92*	33,23±2,4*
IV (n=12)	104,6±0,46**	0,89±0,08*	5,38±0,24**	29,1±1,69**
Контрольная группа (n=30)	91,4±2,14	1,2±0,1	2,8±0,09	41,4±1,2

Примечание: ** - достоверность различий между группами здоровых и больных p < 0,001, * - p < 0,05

Концентрация ПТИ в крови обследованных больных РА достоверно повышалась при высокой степени активности (p<0,05), III и IV стадии патологического процесса (p < 0,001). Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой положительной связи: r = +0,43, p<0,05 между уровнем ПТИ и СОЭ; r=+0,51, p<0,05 между данными уровня ПТИ и ФНО-α; r=+0,49, p<0,05 между ПТИ и ИЛ-1 в крови. Средняя величина МНО у обследованных пациентов оказалась достоверно пониженной даже на ранних этапах заболевания по сравнению с данными у лиц КГ. Снижение величины МНО у больных с системной формой РА находилось в зависимости от степени и стадии заболевания (табл. 3). Получены обратные корреляционные связи: r=-0,38, p<0,05 между величиной МНО и СОЭ; r=-0,41, p<0,05 между данными величины МНО и ФНО-α; r=-0,47, p<0,05 между МНО и ИЛ-1 в крови. Увеличение концентрации фибриногена в крови; уровень его колебания в пределах 2,2 – 6,8 г/л. У 88% обследованных отмечалось достоверное повышение уровня фибриногена в крови по сравнению с данными у лиц КГ (p<0,05). По-

* Северо-Осетинская ГМА г. Владикавказ, ул. Пушкинская 40, 8(8672)53-03-97

вышение уровня фибриногена в крови идет на ранних этапах РА и нарастает у наиболее тяжелого контингента больных.

Получены прямые положительные корреляционные связи: $r = +0,47$, $p < 0,05$ между уровнем фибриногена и СОЭ; $r = +0,53$, $p < 0,05$ между показателем уровня фибриногена и ФНО- α ; $r = +0,41$, $p < 0,05$ между фибриногеном и ИЛ-1 в крови. Уровень АЧТВ в крови больных РА снижался, и особенно при системных проявлениях болезни (табл.3). В группе больных РА с системными проявлениями уровень АЧТВ в крови оказался пониженным у 9 (75%), а нормальным лишь у 3 (25%) обследованных. Из общего числа пациентов суставной формы артрита уровень АЧТВ оказался пониженным у 48 (51,6 %) пациентов, нормальным – у 29 (31,2%), повышенным – у 16 (7,2%). У больных РА на ранней стадии заболевания и минимальной степени активности, колебания АЧТВ носят разнонаправленный характер, что совпадает с данными [6]. По мере нарастания активности патологического процесса и утяжеления заболевания, отмечено достоверное понижение уровня АЧТВ в крови обследованных больных РА. Получены обратные корреляционные связи: $r = -0,32$, $p < 0,05$ между уровнем АЧТВ и СОЭ; $r = -0,41$, $p < 0,05$ между данными уровня АЧТВ и ФНО- α ; $r = -0,43$, $p < 0,05$ между АЧТВ и ИЛ-1 в крови. У больных РА обнаружено нарушение показателей ПТИ, МНО, фибриногена, АЧТВ, что указывает на плазменные дефекты системы свертывания крови. На ранних стадиях заболевания при минимальной степени активности изменение показателя АЧТВ носит разнонаправленный характер. По мере роста активности патологического процесса, его стадии и длительности, отмечен достоверный рост уровня ПТИ и фибриногена, укорочение АЧТВ и понижение величины МНО в плазме крови, что указывает на преобладание гиперкоагуляции у больных РА.

Таблица 4

Липидный спектр у больных ревматоидным артритом (М $\pm$ м)

Группа обследованных	Показатель				
	ХС ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ИА
Больные РА (n=105)					
Системные проявления	5,96 $\pm$ 0,71*	1,44 $\pm$ 0,37**	4,14 $\pm$ 0,29**	2,3 $\pm$ 0,37	4,1
Суставная форма (n=93)	5,21 $\pm$ 0,27*	1,63 $\pm$ 0,41*	4,01 $\pm$ 0,49**	1,91 $\pm$ 0,41	3,1
Степень активности: минимальная (n=15)	4,28 $\pm$ 0,11	2,38 $\pm$ 0,11	2,2 $\pm$ 0,09	1,66 $\pm$ 0,08	1,7
средняя n=73	4,95 $\pm$ 0,12*	1,98 $\pm$ 0,42*	3,1 $\pm$ 0,31*	1,82 $\pm$ 0,19	2,5
высокая n=22	4,99 $\pm$ 0,08*	1,64 $\pm$ 0,17**	3,87 $\pm$ 0,26**	1,96 $\pm$ 0,13	3,0
Стадия: I (n=15)	4,36 $\pm$ 0,13	2,05 $\pm$ 0,22	3,1 $\pm$ 0,33	1,68 $\pm$ 0,12	2,1
II (n=48)	4,92 $\pm$ 0,41*	1,74 $\pm$ 0,51	3,74 $\pm$ 0,64*	1,71 $\pm$ 0,31	2,8
III (n=30)	5,34 $\pm$ 0,26*	1,3 $\pm$ 0,53*	3,91 $\pm$ 0,56**	1,86 $\pm$ 0,22	4,1
IV (n=12)	5,76 $\pm$ 0,24**	1,06 $\pm$ 0,29**	4,32 $\pm$ 0,41**	2,1 $\pm$ 0,16*	5,4
КГ (n=30)	4,31 $\pm$ 0,22	2,62 $\pm$ 0,14	2,08 $\pm$ 0,32	1,7 $\pm$ 0,08	1,6

Примечание: ** - достоверность различий между группами здоровых и больных ($p < 0,001$), * - ($p < 0,05$)

Уровень общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови у обследованных достоверно повышался в зависимости от формы, степени и стадии патологического процесса. Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой положительной связи: $r = +0,51$, $p < 0,05$ между уровнем ХС ЛПНП и СОЭ; $r = +0,66$, $p < 0,05$ между данными уровня ХС ЛПНП и ФНО- α ; $r = +0,52$, $p < 0,05$ между ХС ЛПНП и ИЛ-1. Уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови обследованных пациентов РА при высокой степени активности оказалась достоверно пониженным по сравнению с данными у лиц КГ ($p < 0,001$) (табл. 4). Более выраженное снижение уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови у пациентов РА было отмечено при III и IV стадиях заболевания. Получены обратные корреляционные связи: $r = -0,42$, $p < 0,05$ между величиной ХС ЛПВП и СОЭ; $r = -0,59$, $p < 0,05$ между данными величины ХС ЛПВП и ФНО- α ; $r = -0,49$, $p < 0,05$ между ХС ЛПВП и ИЛ-1. Для оценки липидного спектра у обследованных больных РА, был рассчитан индекс атерогенности (ИА). У лиц с системными проявлениями ИА наиболее высокий, чем при суставной форме заболевания. При минимальной степени активности заболевания, ИА приближается к норме, полученной у лиц КГ; при средней и высокой степени активности индекс атерогенности оказался высоким (табл. 4). При анализе полученных показателей оказалось, что у больных с I стадией ИА составил 2,1, при II – 2,8, III – 4,1, а при IV стадии артрита рост ИА оказался значительным (табл. 4)

Выводы. Комплексное изучение показателей системы свертывания крови у больных РА выявило их изменения (рост уровня ПТИ, фибриногена, укорочение АЧТВ и понижение МНО), зави больных РА характерна дислипидемия – повышение уровня общего ХС, ХС ЛПНП и понижение ХС ЛПВП в сыворотке крови. Изменения оказались значительными и коррелировали с активностью и стадией заболевания, то есть по мере его прогрессирования. Обнаруженное нарушение показателей гемостаза, дислипидемия у больных РА, расценивается, как атерогенная, предрасполагающая к кардиоваскулярным осложнениям. Прямые и обратные корреляционные связи между показателем содержания ФНО- α , ИЛ-1, ПТИ, МНО, фибриногена, АЧТВ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП в крови у больных РА, подтверждают вовлечение в иммунопатологический процесс системы свертывания крови и липидного обмена даже на ранних этапах процесса, что необходимо учитывать при проведении комплексного лечения.

Литература

1. Балабанова Р. М. и др. // Ревматоидный артрит на рубеже веков // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М.; 2001. – С. 61–67.
2. Насонов Е. Л. // Вестник РАМН. – 2003. – №7. – С. 6–10.
3. Насонов Е. Л. // Тер. архив. – 2004. – №5. – С. 5–7.
4. Насонов Е. Л. // РМЖ. – 2005. – Т. 13. – № 8. – С. 509–512.
5. Ребров А., Инамова О. // Тер. архив. – 2004. – №5. – С. 79–85.
6. Редайтене Э. и др. // Тер. архив. – 2005. – №4. – С. 74–77.
7. Davidson A., Diamond B. // N Engl J Autoimmune disease. Med. – 2001. – Vol. 5. – P. 340–350.
8. Dayer J.M. // The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis // Rheumatol. – 2003. – Vol 42, Suppl 2. – P. 3–10.
9. Gabriel S.E. // Epidemiology of the rheumatic diseases // Kelley's textbook of rheumatology/ Eds E.D. Harris et al. – 6th ed. – Philadelphia. – W.B. Saunders Company, 2000. – Vol.1. – P. 321–333.
10. Panayi G. et al. // N Engl J Med. – 2001. – Vol.344. – P. 907.

УДК 616.127

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ФЛОГЕНОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРЕФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Е.Н. БЕРЕЗИКОВА, С.Н. ШИЛОВ, С.Д. МАЯНСКАЯ, И.Д. САФРОНОВ, Ю.В. НАЧАРОВ, М.Г. ПУСТОВЕТОВА

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической этиологии неуклонно возрастает [1]. При этом, не смотря на большие достижения в медикаментозном лечении и профилактике ХСН, прогноз в отдельных группах больных ИБС (прежде всего, при постинфарктной дисфункции левого желудочка, ассоциированной с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2-го типа, некорригированной гиперхолестеринемией остается весьма неблагоприятным [5]). В патогенезе развития и прогрессирования ХСН важную роль играет системная воспалительная реакция, характеризующаяся прогрессированием эндотелиальной дисфункции, увеличением концентрации медиаторов воспаления, в том числе цитокиновым каскадом, стимуляцией тромбогенеза, увеличением концентрации активных форм кислорода (АФК), активацией клеток-эффекторов, в первую очередь нейтрофилов [6]. Лейкоциты выступают как детектор воспаления, его интенсивности, кинетики и тенденции развития. [9]. Исследование активности клеток-эффекторов воспаления в динамике его развития приобретает важный смысл и позволяет изучить все этапы этого процесса и оценить его тенденции. Общий итог биодисфункции лейкоцитов определяется с помощью зависимых и независимых от кислорода реакций. Часто приводятся лишь усредненные данные, которые, намечая общую тенденцию, не индивидуализируют показатели, а потому не позволяют судить о степени нарушений в каждом отдельном случае.

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ХСН, критическая роль принадлежит окислительному стрессу [10].

* Новосибирский ГМУ, каф. патофизиологии с курсом клин. патофизиологии