

ИНТЕРЛЕЙКИН 1 β И КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Синеглазова А.В.

ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), sineglazovaav@mail.ru

Обследовано 40 женщин, больных ревматоидным артритом (средний возраст $48,6 \pm 1,4$ года, средняя продолжительность РА $7,77 \pm 1$ год) и 22 женщины контрольной группы. Исследование коронарных артерий (КА) проводили на 64-спиральном компьютерном томографе LightSpeed VCT (GE). Уровень интерлейкина (ИЛ) 1 β определяли методом иммуноферментного анализа (тест-системы ТОО «Цитокин», г. Санкт-Петербург). Атеросклероз коронарных артерий в 2 раза чаще диагностирован у больных РА (40%; $p = 0,262$). Степень коронарного стеноза была достоверно больше при РА ($50,6 \pm 6,4\%$; $p = 0,031$). Не выявлено различий в уровне ИЛ 1 β при РА и в контрольной группе. Уровень ИЛ 1 β у больных РА с атеросклерозом КА был достоверно в 2,36 раза выше, чем у больных с интактными КА. Концентрация ИЛ 1 β коррелировала с наличием и степенью кальциноза КА ($r_s = 0,404$ и $p = 0,011$ $r_s = 0,406$; $p = 0,012$ соответственно) и с размерами атеросклеротических бляшек КА ($r_s = 0,61$; $p = 0,009$).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, женщины, интерлейкин 1 β , атеросклероз коронарных артерий.

INTERLEUKIN 1 β AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Sineglazova A.V.

The Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, avenue of Vorovskogo, 64), sineglazovaav@mail.ru

Totally 40 women of patients with rheumatoid arthritis (the average age $48,6 \pm 1,4$ years, the average duration of RA $7,77 \pm 1$ years) and 22 women in the control group were examined. The study of the coronary arteries (CA) was performed on a 64-spiral computer tomography LightSpeed VCT (GE). The level of interleukin (IL) 1 β was determined by immune-enzyme analysis (test-system LLP "Cytokine", Saint - Petersburg). Atherosclerosis of the coronary arteries in 2 times more often was diagnosed in patients with RA (40%; $p = 0,262$). The degree of coronary stenosis was reliably more in RA ($50,6 \pm 6,4\%$; $p = 0,031$). There were no differences in the levels of IL 1 β with RA and in the control group. The level of IL 1 β in RA patients with atherosclerosis CA was higher in 2,36 times then in patients with normal CA. The concentration of IL 1 β correlated with the presence and degree of calcinosis of a CA ($r_s = 0,404$ и $p = 0,011$ $r_s = 0,406$; $p = 0,012$ respectively) and to the size of atherosclerosis plaques CA ($r_s = 0,61$; $p = 0,009$).

Key words: Rheumatoid arthritis, women, interleukin 1 β , atherosclerosis of the coronary arteries.

Введение

Системе цитокинов принадлежит ведущая роль в развитии и поддержании системного воспалительного процесса при ревматоидном артрите (РА) [2; 4]. Основное место при этом занимают ФНО α , интерлейкин (ИЛ) 1 β и ИЛ 6. В ряде исследований показано проатерогенное действие указанных цитокинов в общей популяции [6; 8; 10], а также ФНО α и ИЛ 6 при ревматоидном артрите [3; 5; 7; 9]. Однако данных о взаимосвязи ИЛ 1 β и атеросклероза коронарных артерий (КА) при РА недостаточно.

Цель. Провести анализ содержания ИЛ 1 β в сыворотке крови женщин, больных ревматоидным артритом, в зависимости от состояния коронарных артерий.

Материалы и методы. Обследовано 62 женщины: 40 больных с достоверным диагнозом ревматоидного артрита, установленного в соответствии с критериями

Американской коллегии ревматологов (1987 г.) и Европейской лиги ревматологов (2010 г.), и 22 женщины контрольной группы. Средний возраст пациенток, страдающих РА, составил $48,6 \pm 1,4$ года, средняя продолжительность РА к моменту обследования $7,77 \pm 1$ год. Средний возраст лиц контрольной группы $47,3 \pm 1,7$ года. Около половины обследованных с РА ($n = 21$; 52,5%) находились в постменопаузальном периоде. У большинства больных диагностирован серопозитивный вариант РА ($n = 36$; 90%). Преобладала 3 степень активности РА ($n = 26$; 65%), у остальных больных установлена 2 степень активности ревматоидного воспаления ($n = 14$; 35%). Ранняя клиническая стадия заболевания диагностирована у 6 больных (15%), развернутая – у 26 (65%), поздняя – у 8 (20%) обследованных женщин. Около половины больных имели эрозивный ревматоидный артрит ($n = 18$; 45%). Первая рентгенологическая стадия установлена у 13 больных (32,5%), 2 стадия – у 20 (50%), 3 стадия – у 5 (12,5%) и 4 рентгенологическая стадия диагностирована у 2 пациенток (5%). Системные проявления РА встретились у 14 (35%) больных, в основном в виде ревматоидных узелков, уплотнения листков перикарда, синдрома Шегрена. Большинство пациенток имели 2 степень функциональной недостаточности суставов ($n = 25$; 62,5%).

Исследование носило характер одномоментного по типу «поперечного среза». Критериями включения в группу больных РА являлись: женский пол, возраст 30–70 лет, достоверный диагноз РА. Критериями включения в контрольную группу – отсутствие воспалительных ревматических заболеваний, а также других хронических заболеваний, сопровождающихся высоким риском развития кардиоваскулярной патологии. Средний возраст лиц контрольной группы, антропометрические параметры не отличались от больных РА ($p = 0,2–0,859$).

Критериями исключения для больных РА и контрольной группы были: отказ от участия в исследовании, наличие других хронических заболеваний с функциональной недостаточностью 2–3 степени, беременность, аллергическая реакция на препараты йода, постоянная форма фибрилляции предсердий и другие нарушения ритма, препятствующие качественной синхронизации с электрокардиографией (ЭКГ) при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Все пациенты заполняли информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО «ЧелГМА» Минздравсоцразвития России.

Проводилось общеклиническое обследование, включавшее определение числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС), интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Активность ревматоидного воспаления

устанавливалась по интегрированному показателю Disease Activity Score (DAS 28), включающему ЧБС, ЧПС, ВАШ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата оценивалась по классификации РА (2007 г.) [6]. Больные РА заполняли специфический опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ). Всем обследованным проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование согласно протоколам ведения больных с РА. Лабораторное обследование включало определение ревматоидного фактора (РФ) методом иммуноферментного анализа, количественное определение С-реактивного белка (СРБ), исследование антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Определение уровня ИЛ 1 β , ИЛ 6, ФНО α проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

Коронарные артерии (КА) исследовались на 64-спиральном компьютерном томографе LightSpeed VCT производства фирмы General Electric. Сканирование зоны интереса (от аортального синуса и до верхушки сердца) проводилось в пошаговом режиме и проспективной кардиосинхронизацией для определения коронарного кальция. МСКТ-коронарография выполнялась в спиральном режиме с ретроспективной синхронизацией с ЭКГ при введении 100–150 мл контрастного вещества (оптирей) в концентрации 300–350 мг/мл со скоростью 4–5 мл/сек. Подсчет коронарного кальция проводился автоматическим методом с использованием программы SmartScore и определением кальциевого индекса по шкале Агатстона [1].

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17.0. Для оценки исходной сопоставимости выделенных групп и достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли U-критерий Манна–Уитни. Для изучения межгрупповых различий по качественным показателям применяли χ^2 Пирсона. При частоте появления признака менее 5 использовался точный критерий Фишера. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её средней ошибки ($M \pm m$). Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты. Кальцификация коронарных артерий исследована у всех больных, включенных в исследование. МСКТ с контрастированием коронарных артерий была проведена 25 женщинам, больным РА. Изменения коронарных артерий чаще диагностированы у больных РА ($n = 16$; 40%), чем в контрольной группе ($n = 5$; 22%; $p =$

0,262), ОШ = 2,3 [95% ДИ = 0,7–7,4]. Стеноз коронарных артерий установлен у 8 женщин, больных РА (32%), и у 2 обследованных контрольной группы (9%; $p = 0,079$), ОШ = 4,7 [95% ДИ = 0,9–25]. Небольшое число наблюдений не позволило выявить различий в частоте стенотических изменений в 2 группах. Однако степень коронарного стеноза была достоверно больше у пациенток, страдающих РА ($50,6 \pm 6,4\%$), чем в контрольной группе ($20 \pm 0\%$; $p = 0,031$).

Обращает на себя внимание тот факт, что гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий диагностированы только у больных РА в 3 случаях из 8 (у 2 пациенток степень стеноза составила 50%, у 1 – 80%). При этом в 2 из 3 случаев кальцификация отсутствовала, в том числе у пациентки с 80%-ным стенозом правой КА. Этот факт можно объяснить преобладанием процессов воспаления в сосудистой стенке, что согласуется с воспалительной теорией атеросклероза в общей популяции и при РА.

У 3 женщин, больных РА (38%), выявлено более одной атеросклеротической бляшки (АТБ) с локализацией в правой, левой коронарных и передней межжелудочковой артериях. У лиц контрольной группы имелись лишь одиночные бляшки в передней межжелудочковой артерии.

Кальцификация коронарных артерий чаще установлена у больных РА ($n = 14\%$), чем в контрольной группе ($n = 4\%$; $p = 0,163$), ОШ = 2,4 [95% ДИ = 0,7–8,5]. Индекс Агатстона при РА варьировал от 1 до 99 Ед. (25 ± 7 Ед.) и существенно не отличался от степени кальцификации в контрольной группе ($20,5 \pm 12,3$ Ед.; $p = 0,734$). Выраженность коронарного стеноза при РА ассоциировалась с более высокими значениями индекса кальцификации КА ($r_s = 0,573$; $p = 0,003$) и размерами АТБ ($r_s = 0,833$; $p = 0,0001$).

Таким образом, у женщин, больных РА установлены различные изменения коронарных артерий: мягкие атеросклеротические бляшки, кальцинированные атеросклеротические бляшки, изолированный кальциноз, стенотические изменения. Этот факт можно объяснить гетерогенностью патогенетических механизмов атерогенеза при РА. Предполагается, что патофизиологической основой атеросклеротического поражения служит ревматоидное воспаление интимы артерий, в связи с чем атеросклероз может наблюдаться у женщин репродуктивного возраста, отмечается склонность к генерализации атеросклеротического процесса, атеротромбозу, ранние рецидивы острого коронарного синдрома [2; 4]. Актуальность воспалительной теории атерогенеза определяет интерес к изучению взаимосвязи с непосредственными триггерами воспаления – провоспалительными цитокинами. В нашем исследовании уровень ИЛ 1 β в сыворотке крови больных ревматоидным артритом и лиц контрольной группы не различался ($30 \pm 5,8$ и $33,8 \pm 4,9$ соответственно; $p = 0,064$). Однако выявлено достоверное повышение в 2,36 раза уровня ИЛ

1 β у лиц, страдающих РА, с установленным при МСКТ атеросклерозом КА по сравнению с больными с интактными коронарными артериями. Значимых различий по другим показателям активности воспаления, ИЛ 6 и ФНО α между указанными группами не получено ($p = 0,061-0,967$), табл. 1. Отсутствовали также статистически значимые различия по основным классификационным характеристикам РА и противорематической терапии ($p = 0,051-1,0$).

Таблица 1 – Показатели ревматоидного воспаления у лиц с различным статусом коронарных артерий

Показатель	Атеросклероз КА (n = 16)	Интактные КА (n = 24)	<i>p</i>
Клинические показатели			
ЧБС	20,7 \pm 1,8	15,6 \pm 1,6	0,066
ЧПС	9,8 \pm 1,7	6,8 \pm 1,1	0,132
ВАШ, мм	64,3 \pm 5,4	62,1 \pm 3	0,967
Утренняя скованность, часы	1,9 \pm 0,36	2,5 \pm 0,4	0,812
DAS 28, баллы	6,2 \pm 0,3	5,6 \pm 0,2	0,119
Лабораторные показатели			
СОЭ, мм/ч	23,4 \pm 4,4	22,8 \pm 3,5	0,857
СРБ, мг/л	22,7 \pm 10,5	16,7 \pm 3,3	0,525
РФ, МЕ/мл	79,6 \pm 28,6	84,4 \pm 19,5	0,751
АЦЦП, МЕ/мл	36,9 \pm 28,4	108,4 \pm 30,4	0,069
ИЛ 1 β , пг/мл	45,5 \pm 12,8	19,2 \pm 3,3	0,046
ИЛ 6, пг/мл	39,4 \pm 13,2	60,8 \pm 21,9	0,92
ФНО α , пг/мл	12,6 \pm 2,2	12,7 \pm 2,5	0,789

Анализ концентрации ИЛ 1 β у пациенток с различными морфологическими изменениями, установленными при МСКТ-коронарографии, не выявил достоверных различий (табл. 2).

Таблица 2 – Концентрация ИЛ 1 β в зависимости от статуса коронарных артерий

Показатель	Кальцини- рованные АТБ (n = 8)	Кальциноз КА без АТБ (n = 3)	Интактные КА (n = 13)	<i>p</i> 1-2	<i>p</i> 1-3	<i>p</i> 2-3

Группа	1	2	3			
ИЛ 1β, пг/мл	67,8 ± 23	28,7 ± 7,9	20,1 ± 4,4	0,414	0,064	0,448

В то же время у больных с кальцинозом коронарных артерий, независимо от наличия атеросклеротических бляшек, уровень ИЛ 1β был достоверно выше, чем у лиц без кальцификации (50,3 ± 14, пг/мл и 18,6 ± 3, пг/мл соответственно; $p = 0,013$).

Корреляционный анализ показал, что более высокое содержание ИЛ 1β в сыворотке крови ассоциируется с атеросклеротическим поражением коронарных артерий ($r_s = 0,324$; $p = 0,044$). При этом установлена взаимосвязь концентрации данного воспалительного цитокина как с наличием и степенью кальциноза венечных артерий ($r_s = 0,404$ и $p = 0,011$ $r_s = 0,406$; $p = 0,012$ соответственно), так и с размерами атеросклеротических бляшек ($r_s = 0,61$; $p = 0,009$). Обращает на себя внимание достоверная сопряженность повышенного уровня ИЛ 1β с индексом НАQ ($r_s = 0,413$; $p = 0,009$) и высокой степенью функциональной недостаточности суставов ($r_s = 0,375$; $p = 0,019$). Следовательно, высокая концентрация ИЛ 1β ассоциируется с более тяжелым течением РА, осложняющимся развитием коронарного атеросклероза.

Полученные данные согласуются с воспалительной теорией атеросклероза и свидетельствуют о вкладе ИЛ 1β в формирование атеросклероза и кальциноза коронарных артерий при РА. Отсутствие доказанной ранее [3; 5; 7; 9] взаимосвязи других провоспалительных цитокинов (ИЛ 6 и ФНО α) с атеросклерозом и кальцинозом коронарных артерий в нашей когорте больных не умаляет их роли в атерогенезе при РА и может объясняться вариабельностью показателей, особенностями проводимой цитостатической терапии и другими факторами. Установленный факт ассоциации повышенной концентрации ИЛ 1β с атеросклерозом коронарных артерий у женщин, страдающих РА, предполагает необходимость дальнейшего углубленного изучения влияния противоревматической терапии на выработку данного воспалительного цитокина не только с целью подавления воспаления и прогрессирования РА, но и с целью профилактики атеросклероза.

Выводы

1. Уровень ИЛ 1β у женщин, больных ревматоидным артритом, осложненным атеросклерозом коронарных артерий, достоверно выше, чем у лиц с интактными коронарными артериями.
2. Повышение концентрации ИЛ 1β в сыворотке крови при ревматоидном артрите ассоциируется с развитием коронарного атеросклероза и кальциноза, увеличением индекса Агатстона, размеров атеросклеротических бляшек венечных артерий.

Список литературы

1. Морозов С.П., Насникова И.Ю., Синицын В.Е. Мультиспиральная компьютерная томография / под ред. С.К. Тернового. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 112 с.
2. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 8. – С. 509-512.
3. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 4. – С. 69-74.
4. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
5. Chung C.P., Avalos I., Raggi P., Stein C.M. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis // Clin Rheumatol. – 2007. – Vol. 26. – № 8. – P. 1228-1233.
6. Galkina E., Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis // Annu. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 27. – P. 165-197.
7. Giles J.T., Szklo M., Post W. et. al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. – № 2. – R. 36.
8. Moyer C.F., Sajuthi D., Tulli H., Williams J.K. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis // Amer. J. Pathology. – 1991. – Vol. 138. – P. 951-960.
9. Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et. al. Inflammatory Mediators and Premature Coronary Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61. – № 11. – P. 1580-1585.
10. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1574-1583.

Рецензенты

Колбасников С.В. д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Тверь.

Соловьева С.В. д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Тюмень.