

УДК 616.72-002.77-085-07

В. С. ПЕХЕНЬКО

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Функціональна активність фагоцитуючих клітин у пацієнтів з ревматоїдним артритом у поєднанні з артеріальною гіпертензією: зміни в процесі лікування

Резюме

У роботі вивчено вплив трьох різних методів лікування хворих з ревматоїдним артритом на показники функціональної активності фагоцитуючих клітин. У дослідженні брали участь 89 хворих на ревматоїдний артрит, які були поділені на три групи залежно від виду лікування, та 20 здорових осіб. Встановлено, що у відповідь на мікробні антигени зберігається більш виражена функціональна активність фагоцитуючих клітин у хворих із мінімальною активністю ревматоїдного артриту, які отримували метотрексат, та у хворих з ревматоїдним артритом III ступеня активності, що отримували комбіноване лікування ремікейдом та метотрексатом, порівняно з групою пацієнтів з ревматоїдним артритом III ступеня активності, що отримували лікування тільки метотрексатом.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, фагоцитуючі клітини, моноцити

Ревматоїдний артрит (РА) – значно поширене аутоімунне захворювання невідомої етіології, що характеризується симетричним ерозивним синовітом, деструкцією хрящової й кісткової тканин, а також широким спектром системних проявів. У більшості випадків РА має хронічний перебіг і при відсутності своєчасної адекватної терапії призводить до деструкції, деформації та порушення функції суглобів, істотного зниження якості життя, інвалідизації та передчасної смерті [2, 3, 9].

РА є серйозною соціально-економічною проблемою, що пов'язано з його значним поширенням, несприятливим прогнозом, а також необхідністю тривалого (а нерідко – постійного) прийому лікарських препаратів, зазвичай у різних комбінаціях. Крім того, частина хворих з РА потребує різних ортопедичних втручань [1, 2, 11].

За даними різних дослідницьких груп, на РА хворіють 0,5–2,5 % дорослого населення. Це захворювання може виникати в дитячому віці (ювенільний РА), але найчастіше вік початку захворювання складає 52±15 років. Серед осіб молодше 35 років поширеність РА становить 0,38 %, а у віці старше 55 років – 1,4 %. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, у співвідношенні 2–3 : 1. Частий розвиток РА відзначають у родичів першого ступеня споріднення (3,5 %), особливо в осіб жіночої статі (5,1 %) [4, 8, 9].

Останні два десятиліття ознаменувалися значними досягненнями у вивченні патофізіології та лікуванні ревматоїдного артриту. Призначення на ранніх етапах захворювання (в перші три місяці) хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів (ХМАП) в адекватних дозуваннях дозволяє у багатьох випадках успішно контролювати активність захворювання, запобігати або сповільнювати розвиток ерозивних процесів. Визначним досягненням стало створення та впровадження в клінічну практику лікування РА так званих біологічних агентів – медичних препаратів, отриманих

методом генної інженерії, мішенями для яких є ключові прозапальні цитокіни, їх рецептори та імунокомпетентні клітини. Ці препарати дають можливість використовувати низькі дозування глюкокортикоїдів як для контролю активності захворювання, так і для уповільнення прогресування суглобових уражень [4, 5, 7, 10, 12].

Мета – визначити функціональну активність фагоцитуючих клітин периферійної крові та її зміни під впливом лікування у хворих на РА у поєднанні з АГ.

Матеріали та методи дослідження

У роботу включено 89 осіб, хворих на ревматоїдний артрит. Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводили на кафедрі загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця на базі Поліклініки № 2 Шевченківського району м. Києва, наукової біохімічної лабораторії Центру термальних пошкоджень та пластичної хірургії м. Києва.

Діагноз ревматоїдного артриту був встановлений на основі діагностичних критеріїв ревматоїдного артриту (ACR/EULAR, 2010) та критеріїв, що були прийняті Американським коледжем ревматологів (ACR, 1987 р.).

Пацієнтам проводили рентгенографію кистей з наступною оцінкою рентгенологічної стадії РА за Штайнброчером:

- I – присуглобовий остеопороз;
- II – остеопороз та звуження суглобової щілини, можуть бути поодинокі ерозії;
- III – ознаки попередньої стадії, множинні ерозії та підвивихи в суглобах;
- IV – ознаки попередньої стадії та кістковий анкілоз.

При аналізі рентгенограм було встановлено, що у всіх групах була найбільша кількість пацієнтів з II рентгенологічною стадією.

У хворих всіх груп визначали:

- функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та моноцитів (ФАМ) у спонтанному НСТ-тесті;
- функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів НГ та моноцитів у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом мікробної стінки *E.coli*;
- Індекс стимуляції.

Усі хворі були поділені на 3 групи залежно від ступеня активності РА та виду лікування ревматоїдного артриту.

До першої групи увійшли 32 пацієнти з мінімальною активністю РА (при DAS 28<3,2), які отримували метотрексат у дозі 7,5 мг на тиждень, а у період загострення ГК в початковій дозі 15–20 мг з поступовим її зниженням на 2,5 мг на тиждень і залишались на підтримувальній дозі 2,5 або 5 мг до кінця дослідження.

Пацієнти другої і третьої груп мали активність РА 3 ступеня; всі вони отримували ГК з початковою дозою 30–40 мг і поступовим зниженням її на 5 мг на тиждень до підтримувальної 7,5–10 мг.

Другу групу склали 30 пацієнтів, у яких був 3 ступінь активності РА (при значеннях DAS 28>5,1) і в яких проба Манту була негативна, тобто вони не мали протипоказань до призначення ремікейду. Ці пацієнти отримували метотрексат у дозі 7,5 мг на тиждень та ремікейд у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно крапельно через інфузомат на початку лікування, через 2 тижні, потім через 6 тижнів, і через кожні 8 тижнів протягом року.

Третю групу склали 27 пацієнтів, які мали також третій ступінь активності РА (індекс DAS 28>5,1), але мали протипоказання до призначення ремікейду (позитивна проба Манту). Вони отримували метотрексат від 15 мг (по 5 мг x 3 рази) до 22,5 мг (по 7,5 мг x 3 рази) на тиждень.

Лікування гіпертонічної хвороби проводили всім хворим, призначали інгібітори АПФ та антагоністи кальцію в таких дозах: лізиноприл – 10 мг/добу та амлодипін 5 мг/добу (препарат «Екватор») залежно від тиску та незалежно від групи клінічного дослідження.

Спостереження за хворими тривало впродовж 6 місяців. Порівняння результатів проводили тричі: до початку лікування, через 3 місяці та через 6 місяців від початку лікування.

Групу контролю склали 20 практично здорових осіб віком від 30 до 65 років.

Таблиця 1. Розподіл хворих у групах за рентгенологічною стадією за Штайнброкером

Рентгенологічна стадія	I група (n=32)	II група (n=30)	III група (n=27)
I	7	3	2
II	14	15	13
III	8	7	9
IV	3	5	3

Результати та їх обговорення

У хворих першої групи (табл. 2) на початку дослідження визначали підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів (ФАНГ) у НСТ-тесті на 45,65 % ($p<0,05$), порівняно зі значеннями здорових осіб. Додаткова стимуляція ліпополісахаридом (ЛПС) приводила до зниження даних показників, як стосовно спонтанної реакції – в 2,02 раза ($p<0,05$), так і до показників здорових осіб – у 1,64 раза ($p<0,05$). Індекс стимуляції склав (-15,48). При вивченні функціональної активності моноцитів (ФАМ) у НСТ-тесті встановлено зниження даних показників стосовно здорових осіб на 76,67 % ($p<0,05$). При цьому додаткова стимуляція призводила до подальшого зниження функціональної активності моноцитів, як стосовно спонтанного тесту – в 2,46 раза ($p<0,05$), так і значень здорових осіб – у 5,86 раза ($p<0,05$). Індекс стимуляції склав (-3,1).

У другому терміні дослідження встановлено підвищення ФАНГ в індукованому НСТ-тесті стосовно вихідних показників на 22,73 % ($p<0,05$), але ці значення були на 62,73 % ($p<0,05$) нижчими від показників спонтанного НСТ-тесту. Разом з тим, ці дані залишались нижчими стосовно показників здорових осіб на 33,69 % ($p<0,05$). Індекс стимуляції в ці строки дорівнював (-10,98). ФАМ залишалася зниженою стосовно значень здорових осіб на 22,22%, однак ці показники були вище вихідних значень на 44,55%. Також визначалось підвищення ФАМ в індукованому НСТ-тесті стосовно вихідних показників у 2,13 рази ($p<0,05$) при індексі стимуляції (-10,98). Однак ці значення залишались нижчими стосовно спонтанної реакції на 67,62% ($p<0,05$) та значень здорових осіб у 2,74 рази ($p<0,05$).

В третьому дослідженні у даної групи хворих встановлено підвищення показників індукованого НСТ-тесту НГ стосовно вихідних даних

Таблиця 2. Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів у хворих першої групи ($M\pm\sigma$, n=32)

Показник	Строки дослідження			Показники здорових осіб
	1	2	3	
Нейтрофільні гранулоцити				
Спонтанний НСТ-тест, %	19,57±0,45*	19,22±0,57*	16,24±0,56*, **	10,21±0,34
Індукований НСТ-тест, %	4,09±0,22*, ***	8,24±0,18*, **, ***	10,22±0,34*, **, ***	12,74±0,42
Індекс стимуляції, у. о.	-15,48	-10,98	-6,02	2,53
Моноцити				
Спонтанний НСТ-тест, %	4,22±0,12	6,23±0,22	7,23±0,15	8,85±0,64
Індукований НСТ-тест, %	1,12±0,05	4,22±0,12	7,45±0,34	12,05±0,83
Індекс стимуляції, у. о.	-3,1	-2,01	0,22	3,30

Примітки: 1. * – вірогідно порівняно з показниками здорових осіб ($p<0,05$); 2. ** – вірогідно порівняно з вихідними показниками ($p<0,05$); 3. *** – вірогідно порівняно з показниками спонтанної реакції ($p<0,05$).

Таблиця 3. Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів у хворих другої групи (M±σ, n=30)

Показник	Строки дослідження			Показники здорових осіб (n=20)
	1	2	3	
Нейтрофільні гранулоцити				
Спонтанний НСТ-тест, %	18,56±0,78*	19,78±0,67*	17,12±0,74*	10,21±0,34
Індукований НСТ-тест, %	3,74±0,67*,***	7,19±0,34*,**,***	9,07±0,54*,**,***	12,74±0,42
Індекс стимуляції, у.о.	-14,82	-12,59	-8,05	2,53
Моноцити				
Спонтанний НСТ-тест, %	5,02±0,14*	4,44±0,76*	7,45±0,23**	8,85±0,64
Індукований НСТ-тест, %	1,11±0,06*,***	3,15±0,45**,**	5,22±0,67*,**	12,05±0,83
Індекс стимуляції, у.о.	-3,91	-1,29	-2,23	3,30

Примітки: 1. * – вірогідно порівняно з показниками у здорових осіб (p<0,05); 2. ** – вірогідно порівняно з вихідними показниками (p<0,05); 3. *** – вірогідно порівняно з показниками спонтанної реакції (p<0,05).

у 1,53 рази (p<0,05). Ці показники наближались до значень здорових осіб. При цьому спонтанний НСТ-тест НГ залишався незмінним. ФАМ у спонтанному НСТ-тесті не змінювалася стосовно вихідних значень і була вірогідно нижчою, порівняно зі значеннями здорових осіб, на 66,48 % (p<0,05) для спонтанного, і у 2,74 рази (p<0,05) для індукованого тесту, тоді як індекс стимуляції визначався в межах 0,22.

У хворих другої групи (табл. 3) при вивченні ФАНГ у НСТ-тесті встановлено, що в перші строки дослідження визначалось підвищення даних показників стосовно значень здорових осіб у 1,81 рази (p<0,05). Стимуляція НГ ЛПС призводила до значного зниження даних показників: стосовно значення спонтанної реакції в 4,96 рази (p<0,05) і стосовно показників здорових осіб у 3,01 рази (p<0,05) при індексі стимуляції (-14,82). ФАМ була знижена стосовно значень здорових осіб у 1,76 рази (p<0,05). Стимуляція ФАМ ЛПС демонструвала пригнічення їх функціональної активності, як по відношенню до здорових осіб, у 10,85 рази (p<0,05), так і спонтанної реакції (p<0,05). Індекс стимуляції склав (-3,91).

Другий термін дослідження у хворих другої групи характеризувався підвищенням ФАНГ у індукованому НСТ-тесті стосовно вихідних показників на 69,97 % (p<0,05). При цьому було встановлено, що ці показники були зниженими, порівняно зі значеннями здорових осіб (p<0,05). Індекс стимуляції був встановлений на рівні (-12,59). При вивченні ФАМ було показане підвищення цих показ-

ників в індукованому НСТ-тесті стосовно вихідних значень в 3,05 рази (p<0,05), індекс стимуляції склав (-1,29), однак вони були знижені стосовно значень здорових осіб (p<0,05). Показники спонтанного НСТ-тесту практично не змінювалися.

У третьому терміні дослідження встановлено підвищення ФАНГ в індукованому НСТ-тесті стосовно вихідних значень у 2,14 рази (p<0,05). Однак ці показники були нижчими, порівняно зі спонтанною реакцією (p<0,05) та показниками норми (p<0,05). Показники спонтанного НСТ-тесту були знижені відносно вихідних в 1,12 рази (p<0,05), ФАМ у спонтанному та індукованому НСТ-тесті була підвищена по відношенню до початкових результатів (p<0,05) при індексі стимуляції (-2,23).

При вивченні показників ФАНГ у спонтанному НСТ-тесті у хворих третьої групи (табл. 4) у перші строки дослідження встановлено, що вони залишались підвищеними в 1,85 рази (p<0,05), порівняно з нормою. Однак, встановлено зниження ФАНГ у НСТ-тесті у відповідь на додаткову стимуляцію ЛПС відносно показників норми у 3,09 рази (p<0,05). Індекс стимуляції склав (-14,85). Показники ФАМ були знижені як у спонтанному, так і в індукованому НСТ-тесті, по відношенню до здорових осіб, в 2,15 рази (p<0,05) і 10,29 рази (p<0,05) відповідно. При цьому відзначали зниження ФАМ в індукованому НСТ-тесті (p<0,05) стосовно показників спонтанної реакції при індексі стимуляції (-2,94).

У другому терміні дослідження ФАНГ і ФАМ практично не змінювалися, а наприкінці спостереження визначалось підвищення показ-

Таблиця 4. Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів у хворих третьої групи (M±σ, n=27)

Показник	Строки дослідження			Показники здорових осіб (n=20)
	1	2	3	
Нейтрофільні гранулоцити				
Спонтанний НСТ-тест, %	18,97±0,67*	21,44±0,49*	19,17±0,67*	10,21±0,34
Індукований НСТ-тест, %	4,12±0,45*,***	6,22±0,56*,**,***	7,22±0,43*,**,***	12,74±0,42
Індекс стимуляції, у.о.	-14,85	-15,22	-11,95	2,53
Моноцити				
Спонтанний НСТ-тест, %	4,11±0,12*	4,45±0,56*	6,22±0,45**	8,85±0,64
Індукований НСТ-тест, %	1,17±0,03*,***	1,67±0,12*,**	3,17±0,43*,**	12,05±0,83
Індекс стимуляції, у.о.	-2,94	-2,78	-3,05	3,30

Примітки: 1. * – вірогідно порівняно з показниками у здорових осіб (p<0,05); 2. ** – вірогідно порівняно з вихідними показниками (p<0,05); 3. *** – вірогідно порівняно з показниками спонтанної реакції (p<0,05).

ників спонтанного НСТ-тесту НГ стосовно значень здорових осіб в 1,88 раза ($p < 0,05$), відзначалось зниження ФАНГ у відповідь на стимуляцію по відношенню до значень спонтанної реакції (індекс стимуляції -11,95) ($p < 0,05$) і до показників норми у 1,96 раза ($p < 0,05$). ФАМ була знижена стосовно показників контролю у 1,42 раза ($p < 0,05$) для спонтанного тесту та у 3,80 раза ($p < 0,05$) для індукованого.

Висновки

Встановлено, що у хворих першої та другої груп визначається підвищення ФАНГ у спонтанному НСТ-тесті стосовно значень здорових осіб в усі терміни дослідження. Разом з тим, відзначали зниження ФАНГ у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом мікробної стінки *E.coli* стосовно показників спонтанної реакції. ФАМ у НСТ-тесті була знижена в усі терміни дослідження, однак зберігала тенденцію до підвищення показників в індукованому НСТ-тесті.

Проведений порівняльний аналіз ФАНГ та ФАМ у хворих першої та другої груп з показниками хворих третьої групи дозволив встановити, що при застосуванні адекватного лікування зберігається функціональна активність фагоцитуючих клітин у відповідь на мікробні антигени у хворих першої та другої груп на мінімальному адаптивному рівні. Збереження функціональної спроможності моноцитів, як основної ланки презентації антигенів для клітин імунної системи, сприяє зменшенню розвитку імуносупресії та формуванню автоімунних реакцій у хворих першої та другої груп. У хворих третьої групи ці тенденції були менш виражені.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Резюме

Функциональная активность фагоцитирующих клеток у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией: изменения в процессе лечения

В. С. Пехенько

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

В работе изучено влияние трех различных методов лечения больных с ревматоидным артритом на показатели функциональной активности фагоцитирующих клеток. В исследовании принимали участие 89 больных ревматоидным артритом, которые были поделены на три группы в зависимости от вида лечения, и 20 здоровых лиц. Было установлено, что в ответ на микробные антигены сохраняется более выраженная функциональная активность фагоцитирующих клеток у больных с минимальной активностью ревматоидного артрита, которые получали метотрексат, и у больных с ревматоидным артритом III степени активности, получавших комбинированное лечение ремикейдом и метотрексатом, по сравнению с группой пациентов с ревматоидным артритом III степени активности, получавших лечение только метотрексатом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, фагоцитирующие клетки, моноциты

Список використаної літератури

- Аршин Е. В. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертензией с ревматоидным артритом / Е. В. Аршин, А. В. Туев, В. В. Щекотов // Кардиолог. – 2005. – № 4. – С. 22–29.
- Галютіна О. Ю. Метаболічні фактори ризику у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з перебігом захворювання та характером фармакотерапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. Ю. Галютіна. – Донецьк, 2008. – 20 с.
- Артериальная гипертензия (АГ) и клинико-иммунологические ассоциации при ревматоидном артрите (РА) / О. А. Купавцева, С. М. Иванова, Т. А. Рязанцева [и др.] // Клин. лабор. диагностика. – 2004. – № 9. – С. 14.
- Пачкунова М. В. Иммунологический профиль больных ревматоидным артритом / М. В. Пачкунова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 148–157.
- До питання про ранній розвиток атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматоїдний артрит / Б. О. Ребров [та ін.] // Укр. ревматол. журн. – 2009. – № 3. – С. 17–21.
- Шишкова К. В. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи хворих на ревматоїдний артрит, поєднаний з гіпертонічною хворобою / К. В. Шишкова // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 219–221.
- Шуба Н. М. Механізми розвитку кардіоваскулярних поразень при ревматических болезнях и пути их коррекции / Н. М. Шуба // Здоров'я України. – 2010. – № 1 (березень). – С. 72–73.
- Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune, E. Touze, L. Trinquart [et al.] // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48 (10). – P. 1309–1313.
- Hypertension in rheumatoid arthritis / V. F. Panoulas, G. S. Metsios, A. V. PACE [et al.] // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1286–1298.
- Tureson C. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study / C. Tureson, A. Jarenros, L. Jacobsson // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2004. – Vol. 63. – No. 8. – P. 952–955.
- Rheumatoid arthritis and atherosclerosis / B. Seriodo, A. Sulli, A. Burroni [et al.] // Rheumatism. – 2003. – Vol. 55. – P. 140–141.
- Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis / D. H. Solomon, G. C. Curhan, E. B. Rimm [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 3444–3449.

Summary

Functional activity of phagocytic cells in patients with rheumatoid arthritis in combination with arterial hypertension: changes in the treatment process

V. S. Pekhenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The paper studied the effect of three different treatments for patients with rheumatoid arthritis on indicators functional activity of phagocytic cells. The study participated 89 patients with rheumatoid arthritis that were rozprydlenni into three groups depending on the type of treatment, and 20 healthy individuals. It was found that in response to microbial antigens kept functional activity of phagocytic cells in patients with minimal active rheumatoid arthritis receiving methotrexate and in patients with rheumatoid arthritis III degree of activity that received combined treatment Remikaydom and methotrexate compared with a group of patients with rheumatoid arthritis III the degree of activity treated with methotrexate alone.

Key words: rheumatoid arthritis, hypertension, phagocytic cells, monocytes