

УДК 616.72-002.77:577.17  
© Комарова Е.Б., 2011

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Комарова Е.Б.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное заболевание, характеризующееся пролиферацией синовиальной оболочки, образованием паннуса и эрозией суставов [9], приводящее к постепенной их деструкции [14]. Данные клинических и экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе развития РА. Активация РААС способствует развитию и хронизации воспаления, активируя унифицированные сигнальные пути (ядерный фактор транскрипции каппа-β - NFκ), увеличивая сосудистую проницаемость и лейкоцитарную инфильтрацию, стимулирует образование медиаторов воспаления [4, 12]. Важную роль играет в дисфункции эндотелия: уменьшает содержание оксида азота, приводит к сужению сосудов, также увеличивает синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (РА1-1) и агрегации тромбоцитов [7]. Способствует развитию и усугублению оксидантного стресса [8, 18].

Альдостерон обладает провоспалительными и профибротическими свойствами – стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и различных факторов роста [5, 6]. Стимулирует активность NF-κB, экспрессию ICAM-1, FGF на экспериментальных крысах [3, 4]; увеличивает адгезию лейкоцитов вдоль сосудистой стенки, что приводит к сосудистому воспалению [2]. Повышение уровня альдостерона в синовиальной жидкости приводит к стойкой синовиальной гипоксии, которая в свою очередь может индуцировать генотоксические агенты, приводить к нарушению ДНК и мутации синовиальных клеток [17]. Увеличение уровня альдостерона приводит к пролиферации фибробластов и снижает возможность апоптоза этих клеток, что является одним из важных этапов в прогрессирующем росте массы паннуса и эрозии хряща [16].

Несмотря на то, что с увеличением уровня альдостерона связывают инициацию каскада провоспалительных цитокинов, сосудистое воспаление, пролиферацию фибробластов и угнетение реакций апоптоза, исследований по изучению его участия в патофизиологии РА проводится недостаточно.

**Цель исследования:** изучить изменение уровня альдостерона в крови у больных РА в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, степени активности, рентгенологической стадии, наличия антител к цитрулиновому пептиду. Работа является фрагментом

НИР «Оптимизация методов лечения и диагностики заболеваний внутренних органов, оценка их эффективности» (№ госрегистрации 0111U006069).

**Материалы и методы:** в условиях ревматологического отделения Луганской областной клинической больницы было обследовано 78 больных с РА. В исследование не включали пациентов с сопутствующей патологией сердечнососудистой и мочевыводящей системы, а так же висцеральными осложнениями РА. Всем пациентам было проведено комплексное клинико-функциональное, инструментальное, лабораторное, иммунологическое и биохимическое обследование. Определение уровня альдостерона в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом ELISA с помощью исследовательских наборов фирм BCM Diagnostic (Канада).

Среди обследованных больных с РА было 11 мужчин (14,1%) и 67 женщин (85,9%) в возрасте 20-70 лет. Средний возраст составил 48,28±9,95 лет. Длительность заболевания варьировала от 0,5 до 21 года. Степень активности РА определялась по DAS28-4. С низкой степенью активности DAS28 ≤ 3,2 – 24,4% больных, с умеренной степенью 3,2 > DAS28 ≤ 5,1 – 35,9%, с высокой степенью DAS28 > 5,1 – 39,7%. Рентгенологическую стадию РА 0-I установлено у 28,2% больных, II – у 30,8% пациентов, III – IV стадия у 41%. Наличие антител к циклическому цитрулиновому пептиду было выявлено у 60,3% больных, отрицательный результат данного теста был у 39,7% пациентов.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ “Microsoft Excel” и “Statistica” версии 6.0 StatSoft., Inc. [1]. Статистически значимыми различиями считались при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение:** Уровень альдостерона у обследованных мужчин с РА составил 193,04±38,78 пг/мл, у женщин - 185,14±15,64 пг/мл и статистически не отличался ( $S=0,67$ ,  $p=0,28$ ).

Анализ изменений уровня альдостерона в зависимости от возраста, длительности заболевания, степени активности, рентген стадии представлены в табл. 1.

Как видно из табл.1, уровень альдостерона достоверно не отличался у больных в различных возрастных группах: при сравнении групп 20-40 лет и 41-55 лет ( $S=1,68$ ,  $p=0,13$ ), при сравнении

групп 41-55 лет и старше 55 лет ( $S=0,41$ ,  $p=0,34$ ), при сравнении групп 20-40 лет и старше 55 лет ( $S=1,87$ ,  $p=0,069$ ). Не было выявлено статистических отличий и при сравнении групп с различной длительностью заболевания РА: сравне-

ние групп с длительностью заболевания 0-2 года и 2-10 лет ( $S=0,44$ ,  $p=0,33$ ), при сравнении показателя в группе с длительностью заболевания более 10 лет и 0-2 года, 20-10 лет ( $S=0,56$ ,  $p=0,29$ ;  $S=0,09$ ,  $p=0,46$  соответственно).

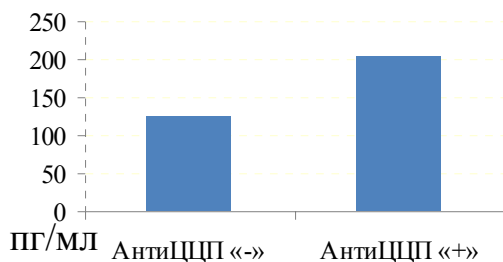
**Таблица 1.** Уровень альдостерона в плазме крови обследованных больных с РА ( $M \pm m$ )

Группы больных		Альдостерон, (пг/мл)
Возраст, лет	20-40 (n=22)	190,11±14,52
	41-55 (n=27)	158,57±11,37
	> 55 (n=29)	149,42±12,31
Длительность РА, года	0-2 года (n=20)	185,32±16,36
	2-10 лет (n=28)	185,35±14,45
	Более 10 лет (n=30)	176,29±11,01
Степень активности DAS28	низкая (n=19)	140,45±14,4
	средняя (n=28)	196,87±16,68*
	высокая (n=31)	192,13±12,7**
Рентген стадия	0-I (n=22)	135,41±8,64
	II (n=24)	193,83±13,84##
	III-IV (n=32)	190,58±13,77##

\* - отличия достоверны с группой низкой степени активности,  $p < 0,01$ ; # - отличия достоверны при сравнении с группой 0- I рентген стадией,  $p < 0,001$ ;

Уровень альдостерона в плазме крови достоверно был выше в группе больных с умеренной и высокой степенью активности заболевания по сравнению с группой с низкой степенью активности ( $S=2,81$ ,  $p=0,005$ ;  $S=3,28$ ,  $p=0,0009$ , соответственно), при сравнении групп с умеренной и высокой степенью активности уровень альдостерона статистически не различался ( $S=0,18$ ,  $p=0,43$ ).

При анализе изменений уровня альдостерона в группах пациентов РА в зависимости от рентген стадии было выявлено достоверное его увеличение в группах пациентов со II и III-IV стадией по сравнению с группой 0-I стадией ( $S=3,35$ ,  $p=0,001$ ;  $S=3,05$ ,  $p=0,001$  соответственно), уровни альдостерона не отличались в группах пациентов со II и III-IV стадией ( $S=0,49$ ,  $p=0,31$ ).



**Рис. 1.** Уровень альдостерона в плазме крови в группах больных РА с наличием антител к циклическому цитрулиновому пептиду.

Уровень альдостерона в плазме крови у больных РА без антител к циклическому цитрулиновому пептиду был  $122,47 \pm 6,06$  пг/мл (медиана – 120,2 пг/мл), в группе пациентов с антителами к циклическому цитрулиновому пептиду –  $209,2 \pm 13,4$  пг/мл (медиана – 167,4 пг/мл) (рис.1). Содержание альдостерона в плазме крови у больных РА с выявленными

антителами к циклическому цитрулиновому пептиду было достоверно выше, чем у больных с отсутствием антител ( $S=4,14$ ,  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, уровень альдостерона в плазме крови больных ревматоидным артритом по данным нашего исследования не зависит от пола, возраста пациента и длительности заболевания. Высокое содержание альдостерона у больных с высокой степенью активности заболевания может свидетельствовать о высокой степени прогрессирования (разрастании паннуса, стимуляции неоангиогенеза, эрозии хряща) и вовлечением в процесс висцеральных органов и систем, с развитием вторичных осложнений [10, 13, 15]. Так же уровень альдостерона повышен у пациентов со II, III и IV рентген стадией РА, когда уже произошла эрозия и деструкция хряща, и, возможно, альдостерон стимулирует дальнейшее прогрессирование деструктивных изменений в суставе с разрастанием соединительной ткани, формированием контрактур и анкилозов [4, 9]. Увеличение в 2 раза содержания альдостерона в плазме крови у больных с антителами к циклическому цитрулиновому пептиду подтверждает данные [11] о быстром прогрессировании заболевания, развитие ранних деструктивных процессов в суставах и развитие осложнений с вовлечением внутренних органов в патологический процесс у таких пациентов.

**Выводы:** 1. Уровень альдостерона у больных РА не зависит от пола, возраста и длительности заболевания.

2. Высокий уровень альдостерона в крови отмечается у больных РА с высокой степенью активности заболевания, с рентгенологическими стадиями II, III-IV.

3. У пациентов РА с наличием антител к циклическому цитрулиновому пептиду уровень альдостерона в 2 раза выше, чем у больных негативных по этому признаку.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. **Мінцер О.П.** Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: у 10 кн. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. - К.: Вища шк., 2003. - Кн. 5. - 350с.
2. Aldosterone activates endothelial exocytosis / [Jeonga Youngtae, Chaupina Damian F., Matsushita Kenji et al.] // PNAS. - 2009.- Vol. 106. - P.103782-3787.
3. Aldosterone increases osteopontin gene expression in rat endothelial cells / [Toru Sugiyama, Takanobu Yoshimoto, Yuki Hirono et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communication. - 2005.- Vol. 336. - P.163-167.
4. Aldosterone-Stimulated SGK1 Activity Mediates Profibrotic Signaling in the Mesangium / [Yoshio Terada, Kuwana Hitoshi, Kobayashi Takahiko et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2008. - Vol. 19(2). - P.298-309.
5. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via MR-independent action involving the consecutive activation of Gα13, c-Src, the IGF-1 receptor, and PI3 kinase/Akt/JBC / [Bunda Severa, Yanting Wang, F. Mitts Thomas et al.] // Papers in Press. Published on April 16, 2009.
6. Delcayre C. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. The role of aldosterone / C. Delcayre, B. Swynghedauw // J. Mol. Cell. Cardiology. - 2002. - Vol. 34. - P. 1577-1584.
7. Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis / [D. Christopher, G. Ed Rainger, B. Gerard et al.] // Rheum. - 2005. - Vol. 44. - P.860-863.
8. Endothelin Antagonism on Aldosterone-Induced Oxidative Stress and Vascular Remodeling / [Pu Qian, Mario Fritsch Neves, Agostino Virdis et al.] // Hypertension. - 2003.-P.42-49.
9. Gravalles E.M. Bone destruction in arthritis / E.M. Gravalles // Ann. Rheum. Dis.- 2002.-Vol. 61.-P.84-86.
10. Paleolog E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis / E.M. Paleolog // Arthr. Res. - 2002. - Vol. 4. - P.81-90.
11. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides / [K. Forslind, M. Almen, K. Eberhardt et al.] // Ann. Rheum. Dis.-2004.-Vol.63.-P.1090-1095.
12. Relationship of subclinical renal dysfunction and renin-angiotensin-aldosterone system in rheumatoid arthritis / [Oken Ozgur, Oseoglu Fosun, Koseoglu Tankut et al.] // Physical Medicine. - 2000.-Vol. 3 (1). P. 5-9.
13. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review / [T. Dhaouadi, I. Sfar, L. Abelmoula et al.] // Tunis Med. - 2007.-Vol. 85(12).-P.991-998.
14. Silman A.J. Epidemiology and Genetics of Rheumatoid Arthritis / A.J. Silman // Arthritis Res.- 2002.-Vol. 4.-P.265-272.
15. Smith J.B. Rheumatoid arthritis—a molecular understanding / J.B. Smith, M.K. Haynes // Ann. Intern. Med. - 2002.-Vol. 136.- P.908-922.
16. Tingstrom A. Regulation of fibroblast-mediated collagen gel contraction by platelet-derived growth factor, interleukin-1 alpha and transforming growth factor-beta 1 / A. Tingstrom, C.H. Heldin, K. Rubin // Journal of Cell Science.-2001.- Vol. 102.- P. 315-322.
17. Walsh D. Angiotensin converting enzyme in human synovium: increased stromal binding in rheumatoid arthritis / D.A. Walsh, J. Catravas, J. Wharton // Ann. Rheum. Dis.- 2000.-Vol. 59.-P.125-131.
18. Weber K.T. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system / K.T. Weber, C.G. Brilla // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1992. - Vol. 20. - P. 48-54.

**Комарова Е.Б.** Особенности изменения уровня альдостерона у больных ревматоидным артритом // Украинський медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 3. - С. 86-88.

Уровень альдостерона в плазме крови у больных ревматоидным артритом не зависит от пола, возраста и длительности заболевания. Высокий уровень альдостерона отмечается у пациентов с высокой степенью активности заболевания, с рентген стадиями II, III - IV. У пациентов с наличием антител к циклическому цитрулиновому пептиду уровень альдостерона в 2 раза выше. Выявленные изменения должны учитываться для разработки комплексного лечения больных ревматоидным артритом, так же для дальнейшего изучения роли альдостерона в патофизиологии ревматоидного артрита.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, альдостерон, длительность заболевания, активность заболевания, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду.

**Комарова О.Б.** Особливості зміни рівня альдостерону у хворих ревматоїдним артритом // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 3. - С. 86-88.

Рівень альдостерону в плазмі крові у хворих РА не залежить від статі, віку та тривалості захворювання. Високий рівень альдостерону відзначається у пацієнтів з ревматоїдним артритом високого ступеня активності, з рентгенологічними стадіями II, III - IV. У пацієнтів з наявністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду рівень альдостерону в 2 рази вище. Виявлені зміни повинні враховуватися для розробки комплексного лікування хворих ревматоїдним артритом, а так само для подальшого вивчення участі альдостерону в патофізіології ревматоїдного артриту.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, альдостерон, тривалість захворювання, активність захворювання, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду.

**Комарова Е.В.** Changes aldosterone levels in patients with rheumatoid arthritis // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 3. - С. 86-88.

The level of aldosterone in the blood plasma in patients with rheumatoid arthritis is independent of gender, age and disease duration. The high level of aldosterone was in patients with higher disease activity, with radiological stages II, III-IV. Aldosterone was 2 times higher in patients with the presence of antibodies cyclic citrullinated peptide. Revealed changes should be considered for the development of complex treatment of patients with rheumatoid arthritis, as well as to further explore the participation of aldosterone in the pathophysiology of rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, aldosterone, disease duration, disease activity, antibodies to cyclic citrullinated peptide.

Надійшла 12.02.2011 р.  
Рецензент: проф. Ю.М.Колчін