

УДК: 519.233.5:577.175.8:616.72-002.77-07

О.Б. Комарова**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ АНГІОТЕНЗИНУ II ТА АЛЬДОСТЕРОНУ З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ***ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

Комарова О.Б. Взаємозв'язки ангіотензину II та альдостерону з клініко-лабораторними показниками у хворих на ревматоїдний артрит // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 49-51.

Встановлені взаємозв'язки між рівнем ангіотензину II (АнII) та клініко-лабораторними показниками ревматоїдного артрита (РА) свідчать про те, що на початку захворювання рівень АнII був найбільш високий і знижувався зі збільшенням тривалості РА. Збільшення рівня АнII в крові взаємодіяло з підвищенням показників ШОЕ, СРБ, TNF α і VEGF, що сприяло наростанню ступеня активності РА за DAS28. Підвищення експресії АнII, сприяючи активації імунно-запальних реакцій, призводило до погіршення клінічних показників перебігу РА - ВАШ болю, ФНС і НАQ. Рівень альдостерону (АЛД) збільшувався з тривалістю РА. Збільшення рівня АЛД у хворих РА, взаємодіяло з наростанням концентрації СРБ і аЦЦП в крові, а також продукцією FGF, які є маркерами агресивного перебігу РА, що призводило до погіршення ступеня ФНС і рентгенологічних змін.

Ключові слова: ангіотензин II, альдостерон, ревматоїдний артрит, кореляція, взаємодія.

Комарова Е.Б. Взаимосвязи ангиотензина II и альдостерона с клинико-лабораторными показателями у больных ревматоидным артритом // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 49-51.

Установленные взаимосвязи между уровнем ангиотензина II (АнII) и клинико-лабораторными показателями ревматоидного артрита (РА) свидетельствуют о том, что в начале заболевания уровень АнII был наиболее высоким и снижался с увеличением стажа РА. Увеличение уровня АнII в крови взаимодействовало с повышением показателей СОЭ, СРБ, TNF α и VEGF, что способствовало нарастанию степени активности РА по индексу DAS28. Повышение экспрессии АнII, способствуя активации иммунно-воспалительных реакций, приводит к ухудшению клинических показателей течения РА - ВАШ боли, ФНС и НАQ. Уровень АЛД увеличивался с продолжительностью РА. Увеличение уровня АЛД у больных РА, взаимодействовало с нарастанием концентрации СРБ, FGF и аЦЦП в крови, которые являются маркерами агрессивного течения РА, что приводило к ухудшению степени ФНС и рентгенологических изменений.

Ключевые слова: ангиотензин II, альдостерон, ревматоидный артрит, корреляции, взаимосвязи.

Komarova E.B. Correlations of angiotensin II and aldosterone with the clinicolaboratory indices in patients with rheumatoid arthritis // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 49-51.

Determinate correlations between angiotensin II (An II) levels and clinic-laboratory indices of rheumatoid arthritis (RA) evidence that at the beginning of disease the level of An II was higher, and it reduces with increasing of RA duration length. Increase of An II level in blood interacted with elevation of ESR, CRP, TNF α and VEGF indices. This contributed to the growth of RA activity by DAS28. Raising of An II expression assisting in activation of the immune-inflammatory reactions leads to worsening of clinical indices of RA duration - VAS pain, with functional failure of joints level and NAQ. Aldosterone (ALD) level increases with RA duration. Rising of ALD level in patients with RA interacted with elevation of CRP and anti-CCP concentrations in blood, with production of FGF which are markers of aggressive RA duration. This leads to worsening of functional failure of joints and to the growth of X-ray changes.

Key words: angiotensin II, aldosterone, rheumatoid arthritis, correlations, relationships.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) грає важливу роль у розвитку судинного запалення, оксидантного стресу, ендотеліальної дисфункції, проліферації фібробластів [6, 9, 13]. Активація РААС веде до розвитку та хронізації запалення, активуючи уніфіковані сигнальні шляхи, збільшуючи судинну проникність і лейкоцитарну інфільтрацію, стимулює утворення медіаторів запалення [4, 8]. Головними ефекторними пептидами РААС вважаються ангіотензину II (АнII) та альдостерон (АЛД). Збільшення АнII стимулює неоангіогенез та експресію цитокінів [12, 15], а також призводить до індукції процесів запалення й інтерстиціального фіброзу [14]. З іншого боку блокування ефектів АнII приводить до зниження СРБ [10], зниженню активації NF κ B і прозапальних цитокінів [1, 7]. АЛД також має прозапальні та проліферативні властивості шляхом стимуляції експресії прозапальних цитокінів, молекул адгезії та різноманітних факторів росту [3, 5], збільшує адгезію лейкоцитів вздовж судинної стінки, що призводить до судинного запалення [2]. Збільшення рівня АЛД призводить до проліферації фібробластів, пригнічуючи можливість апоптозу цих клітин [11], що може бути одним з важливих етапів у

прогресивному зростанні маси паннуса та ерозії хряща при ревматоїдному артриті (РА). Підвищення експресії АнII та АЛД впливає на початок, розвиток та хронізацію РА, обумовлює необхідність з'ясування нових перехресних ланок патогенезу РА, з урахуванням поглибленого вивчення стану РААС у хворих на РА, що є одною з актуальних задач сучасної ревматології.

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язки АнII та АЛД з показниками клініко-лабораторного перебігу ревматоїдного артрита. Робота є фрагментом НДР «Оптимізація методів лікування та діагностики захворювань внутрішніх органів, оцінка їх ефективності» (№ держреєстрації 0111U006069).

Матеріали та методи дослідження. В умовах ревматологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні було обстежено 178 пацієнтів з РА (діагноз верифікован відповідно до критеріїв ACR/EULAR, 2010). У дослідження не включали пацієнтів з супутньою патологією серцево-судинної та сечовивідної системи, а так само з вісцеральними ускладненнями РА. Всім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне-інструментальне дослідження, визначалися: ранкова скутість, рентгенологічна

стадія по Штейнброкеру (R ст.), оцінка болі пацієнтом за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ болю), ступень функціональної недостатності суглобів (ФНС), стан здоров'я пацієнта за анкетною НАQ, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлини у крові (TNF α), ревматоїдний фактор (РФ), антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП), ступень активності РА за DAS28, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту фібробластів (FGF).

Серед обстежених пацієнтів було 85% жінок, середній вік був $42,14 \pm 10,1$ рік, середня тривалість РА - $4,21 \pm 3,53$ років. Рівні АнП, АЛД,

FGF та VEGF у крові були визначені імуноферментним методом ELISA за допомогою наборів BCM Diagnostic (Канада).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в системі Statistica, версії 8.0 (StatSoft., USA). Кореляційний аналіз зв'язків отриманих даних був проведений за непараметричним показником Спірмена (R), аналіз сили взаємодій за критерієм Фішера (F), відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження: Взаємозв'язки рівню АнП у крові з показниками клініко-лабораторного перебігу РА у обстежених хворих відображені у табл. 1.

Таблиця 1. Взаємозв'язки між рівнем АнП у крові та клініко-лабораторними показниками перебігу РА

Показники	Коефіцієнт Спірмена, R	p	Критерій Фішера, F	p
Тривалість РА	-0,44	0,00001	10,98	0,001
Ранкова скутість	0,085	0,98	0,0009	0,978
R стадія	0,16	0,08	4,06	0,09
ВАШ болю	0,21	0,006	7,86	0,005
ФНС	0,22	0,004	8,56	0,004
НАQ	0,21	0,004	8,43	0,004
ШОЕ	0,31	0,0004	13,05	0,0004
СРБ	0,23	0,02	5,695	0,019
TNF α	0,25	0,0045	7,99	0,005
РФ	-0,023	0,83	0,045	0,83
аЦЦП	0,187	0,21	1,62	0,205
DAS28	0,245	0,003	9,31	0,0027
VEGF	0,42	0,0001	22,12	0,00001
FGF	-0,23	0,025	5,16	0,03

При аналізі взаємодій АнП з показниками клінічного перебігу РА у обстежених хворих був встановлен сильний зворотний кореляційний зв'язок рівня АнП у крові та тривалості захворювання (рис. 1), при цьому, висока якість виявленої закономірності також підтверджена за допомогою критерію Фішера ($p=0,001$), якій свідчить, що виявлена закономірність є реальним фактом, а не наслідком випадкових флуктуацій клінічних даних. Також були встановлені прямі зв'язки помірної сили АнП з показниками ВАШ болю, ступенем ФНС та станом здоров'я пацієнта за НАQ ($p<0,01$).

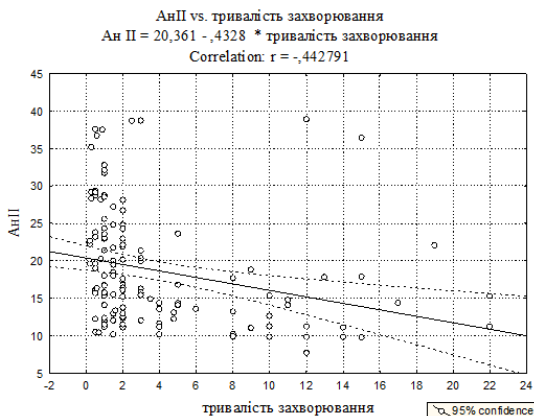


Рис. 1. Взаємозв'язок між тривалістю РА та рівнем АнП у крові.

Як видно з табл. 1, аналіз кореляційних зв'язків АнП та маркерів імунно-запального перебігу РА у обстежених хворих встановив сильний прямий зв'язок АнП та ШОЕ ($p<0,001$), пря-

мі помірні зв'язки були з рівнями СРБ, TNF α та ступенем активності РА за DAS28 ($p<0,01$). Сильний прямий зв'язок АнП був з рівнем VEGF у крові ($p<0,001$), а з рівнем FGF АнП мав зворотний зв'язок слабкої сили ($p<0,05$).

З рештою показників: ранкова скутість, рентген стадія, РФ та аЦЦП і рівнем АнП у крові не було встановлено достовірних взаємодій ні за коефіцієнтом Спірмена, ні за критерієм Фішера ($p \geq 0,05$).

Взаємозв'язки між рівнем АЛД у крові та клініко-лабораторними показниками перебігу РА відображені у табл. 2.

При аналізі взаємозв'язків АЛД з показниками клінічного перебігу РА у обстежених хворих було встановлено: сильні прямі кореляційні зв'язки рівня АЛД у крові з тривалістю захворювання і R ст. ($p<0,001$), висока якість виявлених взаємодій також підтверджена за допомогою F-критерію Фішера ($p<0,001$), якій свідчить, що виявлені закономірності є реальним фактом, а не наслідком випадкових флуктуацій клінічних даних. Треба відмітити що з показниками ранкової скутості та ступенем ФНС рівень АЛД мав тенденції до взаємозв'язків але це не набувало статистичних достовірностей ($p>0,05$).

Як видно з табл. 2, аналіз кореляційних зв'язків між АЛД та маркерами імунно-запального перебігу РА у обстежених хворих встановив прямий зв'язок помірної сили з показником СРБ ($p=0,01$) та слабкої сили з рівнем аЦЦП ($p>0,05$). З рівнем VEGF у крові та АЛД відзначалась тенденція до взаємозв'язків, але вона не набувала статистичних достовірностей ($p=0,05$). Але з було встановлено дуже сильний прямий зв'язок АЛД з рівнем FGF у крові ($p<0,001$).

Таблиця 2. Взаємозв'язки між рівнем АЛД у крові та клініко-лабораторними показниками перебігу РА

Показники	Коефіцієнт Спірмена, R	p	Критерій Фішера, F	p
Тривалість РА	0,599	< 0,001	58,27	< 0,001
Ранкова скутість	0,178	0,07	5,27	0,08
R стадія	0,52	< 0,001	57,05	< 0,001
ВАШ болю	-0,01	0,6	0,26	0,612
ФНС	0,187	0,06	5,64	0,07
НАQ	0,01	0,7	0,16	0,69
ШОЕ	0,026	0,9	0,02	0,89
СРБ	0,26	0,01	7,42	0,01
TNF α	-0,04	0,5	0,51	0,47
РФ	0,097	0,31	1,01	0,32
аЦЦП	0,25	0,02	7,12	0,023
DAS 28	0,018	0,48	0,48	0,5
VEGF	0,199	0,05	5,16	0,05
FGF	0,71	< 0,001	167,6	< 0,001

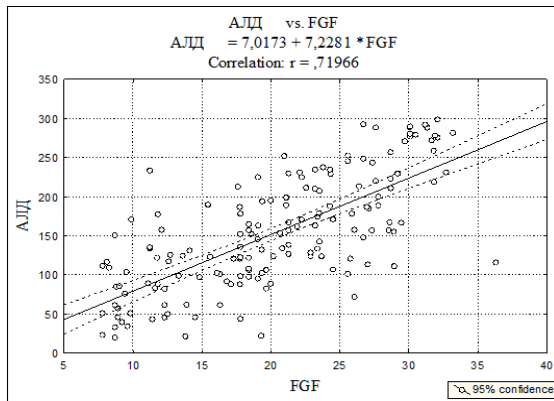


Рис. 2. Взаємозв'язок між рівнем АЛД та рівнем FGF у крові обстежених хворих на РА.

Регресійний аналіз залежності варіабельності рівню FGF від експресії АЛД у крові показав дуже високе значення множинної кореляції $R=0,72$, $R^2=0,52$, нормалізованого $R^2=0,51$, що свідчить про добре наближення лінії регресії до спостережуваних даних (рис. 2). Між рівнем АЛД у крові та рештою показників – ВАШ болю, НАQ, ШОЕ, TNF α , РФ, та DAS28 не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків ні за коефіцієнтом Спірмена, ні за критерієм Фішера ($p > 0,05$).

Таким чином, встановлені взаємозв'язки між рівнем АЛД та клініко-лабораторними показниками перебігу РА свідчать про те, що на початку захворювання рівень АЛД найбільше високий та знижується зі збільшенням стажу РА. Збільшення рівня АЛД у крові взаємодіє з підвищеними показниками ШОЕ, СРБ, TNF α та VEGF, що погіршує ступінь активності РА за DAS28. Підвищення експресії АЛД сприяє активації імунно-запальних реакцій, що приводить до погіршення клінічних показників перебігу РА – ВАШ болю, ФНС та НАQ. Рівень АЛД збільшується з тривалістю РА. Підвищений рівень АЛД взаємодіє зі збільшенням концентрації СРБ й аЦЦП у крові, а також продукцією FGF, які є маркерами агресивного перебігу РА, тому сприяє погіршенню ФНС та прогресуванню рентгенологічної деструкції.

Тобто аналіз отриманих даних свідчить про те, що експресія АЛД більше взаємодіє з імунно-запальними процесами на початку РА, і може бути маркером активності РА у дебюті захворювання, тоді як, рівень АЛД збільшується з часом хвороби і взаємодіє з проліферативно-деструктивними процесами, та може бути розглянутий як маркер швидкої деструкції при РА.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Соловьев А.Г. Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла / А.Г. Соловьев, Л.Л. Резников, П.Г. Назаров, С.А. Dinarello // Цитокины и воспаление. – 2006. – Том 5 (3). – С. 40-45.
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 / T. Sugiyama, T. Yoshimoto, Y. 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 / Y. Terada, K. Hitoshi, K. 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 G13, c-Src, the IGF-I receptor, and PI3 kinase (Akt/JBC) / Bunda Severa, Yanting Wang, F. Mitts Thomas [et al.] // Papers in Press. Published on April 16, 2009.
6. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction. / W. Foster, E. Shantsila, D. Carruthers [et al.] // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48(3). – P. 285–288.
7. Dagenais Nigel J. Protective effects of Angiotensin II interruption: angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin II receptor blockers / Nigel J. Dagenais, Fakhreddin Jamali // Pharmacotherapy. – 2005. – Vol. 25(9). – P. 1213-1229.
8. Duprez D.A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review / D.A. Duprez // J. Hypertens. – 2006. – Vol 24(6). – P.983-991.
9. Endothelin Antagonism on Aldosterone-Induced Oxidative Stress and Vascular Remodeling / Pu Qian, Mario Fritsch Neves, Agostino Viridis [et al.] // Hypertension. – 2003. – P.42-49.
10. Ferrario C.M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C.M. Ferrario, W.B. Strawn // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98(1). – P.121-8.
11. Fiebeler A. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation / A. Fiebeler, D.N. Muller, E. Shagdarsuren, F.C. Luft // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2007. – Vol. 16(2). – P.134-42.
12. Ichiki T. Role of renin angiotensin system in angiogenesis: it is still elusive / Toshihiro Ichiki // Arterioscl., Thromb. and Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 622-624.
13. Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. Interaction with the renin-angiotensin system / Iglarz M., Touyz R.M., Viel E.C. [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 597-603.
14. Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice / Johannes Jacobi, Renke Maas, Nada Cordasic [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P.1058-1066.
15. Ruiz-Ortega M. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney / M. Ruiz-Ortega, M. Ruperez, O. Lorenzo // Kidney Int. Suppl. – 2002. – Vol. 82. – P.12-22.

Надійшла 18.04.2014 р.
 Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак