

УДК 616.72-002.77-07

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА НА МОРФОСТРУКТУРУ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е.Б. Комарова*, О.А. Реброва

Луганский государственный медицинский университет, Луганская народная республика

INFLUENCE OF ALDOSTERONE LEVEL ON SYNOVIAL MEMBRANE MORPHOSTRUCTURE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

E.B. Komarova*, O.A. Rebrova

Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic

Цель. Установить особенности изменений синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня альдостерона в крови.

Материалы и методы. 34 пациента с диагнозом РА были распределены на 2 группы в зависимости от уровня альдостерона (АЛД) (определяли методом ИФА) в крови: в 1-ю группу вошли 16 пациентов с уровнем АЛД ≤ 130 пг/мл, во 2-ю – 18 пациентов с уровнем АЛД > 130 пг/мл. Для полуколичественной микрооценки синовиальной оболочки (СО) была проведена артроскопия коленного сустава с последующей биопсией.

Результаты. У больных 2-й группы при морфологическом исследовании на 35 % чаще встречалась пролиферация покровных клеток СО более 6 рядов и в 2 раза чаще была установлена гиперплазия ворсин, отек СО, по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$). Прямые корреляции были между уровнем АЛД в крови и показателями микрооценки: гиперплазией ворсин с пролиферацией покровных клеток, формированием лимфоидных фолликулов, мукоидного набухания и фибриноидных изменений у обследованных больных РА.

Выводы. Высокий уровень АЛД в крови можно рассматривать как маркер активности пролиферативно-деструктивных процессов при РА.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, альдостерон, морфология, пролиферация.

Aim. The aim of the study was to state the peculiarities of changes in patients with rheumatoid arthritis (RA) depending on blood ALD.

Materials and methods. Thirty four patients with diagnosed RA were divided into two groups depending on blood aldosterone (ALD) level (determined with IEA method): group I included 16 patients with ALD level ≤ 130 pg/ml, group II – 18 patients with ALD level > 130 pg/ml. To carry out semiquantitative microdetermination of synovial membrane (SM), patients underwent knee joint arthroscopy followed by biopsy.

Results. In patients of group II, it was stated as a result of morphological study that SM tectorial cells proliferation > 6 rows occurred by 35 % more often, villous hyperplasia and SM edema – by two times more often versus group I ($p < 0,05$). Direct correlation between blood ALD level and the following

© Комарова Е.Б., Реброва О.А., 2016

тел. +38 050 972 39 93

e-mail: elbelcom@ua.fm

[Комарова Е.Б. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины факультета постдипломного образования; Реброва О.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины факультета постдипломного образования].

microdetermination indices in RA patients was established: villous hyperplasia with tectorial cells proliferation, formation of lymphoid follicles, mycoid swelling and fibrinoid changes.

Conclusions. High ALD level can be considered as proliferative-destructive activity marker in patients with rheumatoid arthritis.

Key words. Rheumatoid arthritis, synovial membrane, aldosterone, morphology, proliferation.

ВВЕДЕНИЕ

Синовиальная оболочка (СО) является «иммунокомпетентной тканью» и органом-мишенью в патогенезе ревматоидного артрита (РА) [4]. СО инфильтрирована большим количеством лимфоцитов и плазматических клеток, ответственных за тканевое воспаление и повреждение, которое приводит к образованию паннуса и деструкции костной ткани при РА [13]. Для исследования СО в ревматологии используют ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов [1], артроскопию с макрооценкой СО и последующей биопсией для гистологического исследования [6].

Альдостерон (АЛД) обладает провоспалительными и пролиферативными свойствами, стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и факторов роста [9]. В экспериментальных условиях АЛД стимулирует экспрессию молекул адгезии, факторов ангиогенеза, увеличивает адгезию лейкоцитов вдоль сосудистой стенки, приводит к сосудистому воспалению [12]. Увеличение уровня АЛД способствует пролиферации фибробластов, подавляя возможность апоптоза этих клеток в сердечной мышце и сосудах, почках [11, 14]. Перечисленные свойства АЛД могут влиять на пролиферативно-деструктивные процессы при РА. Детальное изучение особенностей изменений СО с учетом эффектов АЛД при РА имеет важное значение как для диагностики, так и для оценки прогноза и выбора лечения, что является одной из актуальных задач современной ревматологии.

Цель исследования – установить особенности изменений СО у больных РА в зависимости от уровня АЛД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 34 пациента с диагнозом РА (верификация в соответствии с критериями ACR/EULAR, 2010). Среди обследованных больных РА преобладали женщины (86,6 %), средний возраст составил $42,82 \pm 10,20$ г., средняя длительность заболевания $3,82 \pm 3,43$ г. АЛД в крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов (BCM Diagnostic, Канада). Артроскопию коленного сустава с последующей биопсией СО выполняли с помощью артроскопа (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Германия) размером 2,4 мм с углом 30° , использовались биопсийные щипцы диаметром 3,5 мм (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Германия); для биопсии брались участки максимально измененной СО из трех отделов сустава: верхний заворот, медиальный и латеральный. Образцы СО фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина (pH 7,0), окрашивали гематоксилином и эозином. Исследования препаратов в проходящем свете осуществляли на микроскопе Axiostar (Carl Zeiss, Германия). Морфологически оценивали количество рядов синовиоцитов, гиперплазию ворсин, степень инфильтрации лимфоцитами, воспалительно-экссудативные признаки, сосудистые изменения, дезорганизацию соединительной ткани. Был использован метод полуколичественной оценки в баллах: 0 – изменений нет, 1 – незначительно выраженные, 2 – умеренные, 3 – выраженные, 4 – резко выраженные [3].

Для оценки особенностей изменений СО в зависимости от уровня АЛД в крови все

пациенты были распределены на две группы: в 1-ю вошли 16 больных с уровнем АД ≤ 130 пг/мл, во 2-ю – 18 человек с уровнем АД > 130 пг/мл. Пациенты обеих групп статистически не отличались по показателям клинического течения РА.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено этическим комитетом ГУ ЛГМУ. Все обследованные пациенты подписали информированное согласие.

Проведен статистический анализ с использованием критерия хи-квадрат (χ^2), корреляционный анализ связей по непараметрическому показателю Спирмена (R), оценка степени силы выявленных взаимодействий

по критерию Фишера (F) (лицензионные программы Microsoft-Excel и Statistica-StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ морфологических изменений СО у обследованных больных РА в зависимости от уровня АД в крови (табл. 1) показал, что пролиферация покровных синовиоцитов наблюдалась у всех обследованных пациентов с РА, однако степень выраженности отличалась между группами сравнения. У 44 % пациентов 1-й группы преобладала слабо выраженная гиперплазия синовиальных клеток с расположением клеток в 2 ряда и умеренными признаками их гиперплазии, пролиферация была участками, в пределах одной ворсины.

Таблица 1

Морфологические изменения СО в зависимости от уровня АД в крови

Признак	Группа				Статистические отличия	
	1-я ($n = 16$)		2-я ($n = 18$)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Пролиферация покровных клеток:						
до 2 рядов	7	44	3	17	1,83	0,17
3–4 ряда	6	37,5	2	11	1,98	0,16
5–6 рядов	2	12,5	5	28	0,46	0,5
более 6 рядов	1	6	8	44	4,54	0,03
Гиперплазия ворсин	6	37,5	14	88	4,13	0,04
Ангиогенез	9	56	12	67	0,0	0,97
Очаговая лимфоидная инфильтрация	10	62,5	7	39	1,54	0,2
Диффузная лимфоидная инфильтрация	6	37,5	8	44	0,01	0,92
Лимфоидные фолликулы	5	31	10	55,5	0,86	0,4
Плазмноклеточная инфильтрация	12	75	14	88	0,07	0,78
Макрофагальная реакция	5	31	9	50	0,37	0,54
Отек	6	37,5	14	88	4,13	0,04
Мукоидное набухание	4	25	7	39	0,14	0,7
Фибриноидные изменения	4	25	13	67	3,76	0,052

Пролиферация синовиоцитов в 3–4 ряда немного чаще отмечалась у пациентов 1-й группы, однако это не приобрело статистической достоверности. Пролиферация до 5–6 рядов превалировала у больных 2-й группы

(но статистически не достоверно). У 44 % обследованных 2-й группы большинство биоптатов было с ярко выраженной пролиферацией (более 6 рядов), с образованием утолщенного многорядного покровного слоя и

выявлением большого количества гиперплазированных клеток в ворсинах, что достоверно отличалось от 1-й группы ($p < 0,05$).

Гиперплазия ворсин была у 60 % всех обследованных пациентов с РА, при этом статистически чаще отмечалась у больных 2-й группы по сравнению с 1-й. Признаки ангиогенеза – образование новых сосудов в СО – были зафиксированы у 62 % всех обследованных пациентов с РА, при этом у 70 % диагностировалось увеличенное число мелких сосудов с признаками активации эндотелия, а у 35 % отмечались полнокровные, застойные сосуды с большим количеством эритроцитов, что может свидетельствовать об активном процессе кровоснабжения СО (рисунок). Между группами сравнения не было установлено статистического различия по данному признаку.

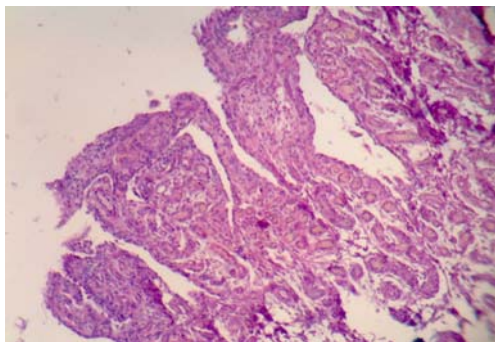


Рис. Синовиальная оболочка у больного РА с высоким уровнем АД в крови.

Пролиферация ворсин, выраженная васкуляризация. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Частота признаков очаговой и диффузной инфильтрации лимфоцитами СО была практически одинакова в исследуемых группах и статистически не отличалась при сопоставлении. Формирование лимфоидных фолликулов имело тенденцию к преобладанию во 2-й группе, но это не было статистически достоверно. Плазмоклеточная инфильтрация СО была зафиксирована у 76 % всех обследованных пациентов с РА и не отличалась между группами, макрофагальная

реакция – у 41% больных и также не отличалась при групповом сравнении.

Признаки отека СО были у 60 % всех обследованных и достоверно чаще встречались во 2-й группе ($p = 0,04$) по сравнению с 1-й. Мукоидное набухание обнаружено у 32 % пациентов и не имело отличий между группами сравнения. Признаки фибриноидных изменений имели тенденцию к преобладанию во 2-й группе, однако статистически это было не достоверно.

При анализе связей АД с морфологическими показателями микрооценки СО у обследованных больных (табл. 2) были установлены прямые корреляционные связи умеренной силы с показателями гиперплазии ворсин с пролиферацией покровных клеток, лимфоидных фолликулов, мукоидного набухания и фибриноидных изменений, высокое качество обнаруженной закономерности также подтверждено с помощью критерия Фишера, который свидетельствует, что обнаруженная закономерность является реальным фактом, а не следствием случайных колебаний клинических данных ($p < 0,05$); с остальными показателями микрооценки СО не было установлено достоверных корреляций – ни по критерию Спирмена, ни по критерию Фишера ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных РА с уровнем АД в крови > 130 пг/мл при морфологическом исследовании СО на 35 % чаще встречалась пролиферация покровных клеток более 6 рядов и в 2 раза чаще установлена гиперплазия ворсин, отек СО. Уровень АД в крови у обследованных больных коррелировал с морфологическими данными – гиперплазией ворсин с пролиферацией покровных клеток, формированием лимфоидных фолликулов, мукоидного набухания и фибриноидных изменений.

В течение последних лет было изучено ростостимулирующее влияние АД на пролиферацию фибробластов и увеличение образования коллагена в миокарде, сосудистой

Таблица 2

Коэффициент корреляции Спирмена, критерий Фишера между уровнем АДД в крови и морфологическими показателями микрооценки СО

Показатель	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Отек СО	0,19	0,059	3,74	0,06
Гиперплазия ворсин с пролиферацией покровных клеток СО	0,41	0,01	6,69	0,01
Ангиогенез СО	0,18	0,07	4,17	0,08
Очаговая лимфоидная инфильтрация	0,03	0,89	0,02	0,9
Диффузная лимфоидная инфильтрация	0,05	0,78	0,08	0,8
Лимфоидные фолликулы	0,31	0,036	5,59	0,04
Плазмоклеточная инфильтрация	0,09	0,56	0,28	0,59
Мукоидное набухание	0,29	0,04	5,51	0,04
Фибриноидные изменения	0,35	0,02	6,05	0,03

стенке при сердечно-сосудистых заболеваниях [8, 12]. При длительном увеличении уровня альдостерона в циркулирующей крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброобразования (включая как крупные, так и средние, и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные – в предсердиях и желудочках) [10]. В экспериментальных работах на животных было установлено влияние альдостерона на увеличение локального интраваскулярного воспаления; увеличение: синтеза коллагена фибробластами миокарда; ишемии и некроза миокарда; апоптоза миокардиоцитов [5].

При патологии почек было установлено, что высокий уровень АДД приводит к повреждению клубочков и тубулоинтерстициальному фиброзу. В экспериментальной модели почки антагонисты альдостерона снижали развитие тромбоза, склероза и гиалиноза мезангиев и артериопатий [7].

В исследованиях О.М. Драпкиной (2011) показано как ренин-ангиотензин-альдостероновая система через стимуляцию таких факторов роста, как TGF beta, FGF, способствует фиброгенезу в сердце и печени. «Печень пронизана сосудами. Именно с капилляризации синусоиды начинаются процессы фиброобразования. Если в норме базальная

мембрана представляет собой мембрану с выраженными пространствами Диссе (то есть между синусоидами выявляются фенестрации), то при механическом повреждении синусоиды теряют фенестрации. Обмен с капилляром, с кровотоком изменяется. Так формируется фиброз» [2].

Исследования участия АДД в патогенезе пролиферативных процессов при РА единичны. Однако есть установленные морфологические особенности СО при РА, из которых выделяют ранние: скудная или выраженная инфильтрация субсиновиального слоя лимфоцитами, плазматическими клетками, тучными и макрофагами, активный ангиогенез. Особенностью этой стадии является преобладание экссудативных и альтеративных процессов в СО, а именно отек, полнокровие и выявление очагов фибриноидных изменений. Для развернутой стадии – прогрессирование пролиферации кроющих синовиоцитов (формирование нескольких слоев в виде частоккола), выраженный ангиоматоз, с продуктивным васкулитом и тромбозами. В поздней стадии нарастают продуктивные изменения, пролиферация фибробластов продолжается с последующим разрастанием грануляционной ткани, формируются ревматоидные узелки и паннус, нарастают деструктивные процессы субхондральной кости [4].

Если сравнивать некоторые сходные условия развития фиброза (гипоксия, ангиогенез, эндотелиальная дисфункция, провоспалительные цитокины, стимуляция факторов роста, пролиферация фибробластов) при патологии сердца, почек, печени и РА, то можно предположить, что АДД участвует и в патогенезе пролиферативных процессов при РА. В нашем исследовании было установлено, что высокий уровень АДД в крови у пациентов с РА взаимосвязан с интенсивностью пролиферативно-деструктивных процессов в синовиальной оболочке суставов. Исходя из этого, можно рассматривать повышение уровня АДД как маркер активности пролиферативно-деструктивных процессов при РА. Дальнейшее детальное изучение роли АДД в патогенезе РА позволит разработать комплексную терапию, с учетом индивидуального уровня АДД в крови пациентов с РА, которая будет направлена на коррекцию его эффектов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Демина А.Б. Часть III. Ультразвуковое исследование в ревматологической практике. Современная ревматология 2013; 7(4): 74–77.
2. Драткина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. Русский медицинский журнал 2011; 19 (4): 1–6.
3. Лялина В.В., Шехтер А.Б. Артроскопия и морфология синовитов. М.: Наука 2007; 108.
4. Раденска-Лоповок С.Г. Ревматические заболевания. Морфологическая диагностика: рук-во для врачей / под ред. Г.В. Франка, Р.М. Балабановой. М.: Практическая медицина 2014; 89.
5. Сыволап В.В., Лукашенко Л.В., Жеманюк С.П., Герасько М.П., Франскавичен Л.В. Возможности антагонистов альдостерона в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией ST без ХСН и постинфарктной ХСН с низкой фракцией выброса. Запорожский медицинский журнал 2015; 6 (93).
6. Af Klint E., Catrina A.I., Matt P., Neregråd P., Lampa J., Ulfgren A.K., Klareskog L., Lindblad S. Evaluation of arthroscopy and macroscopic scoring. Arthritis Research & Therapy 2009; 11 (3): R81.
7. Annis M. Marney, Nancy J. Brown. Aldosterone and end-organ damage. Clinical Science 2007; 113(6): 267–278.
8. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and Cardiac Fibrosis. Aging. Dis. 2011; 2 (2): 158–173.
9. Bunda S., Wang Y., Mitts T.F. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via mineralocorticoid receptor-independent action involving the consecutive activation of Galphal3, c-Src, the insulin-like growth factor-I receptor, and phosphatidylinositol 3-kinase. Akt. J. Biol. Chem. 2009; 284(24): 16633–16647.
10. Catena C., Cohussi G., Brosolo G., Iogna-Prat L., Sechi L.A. Aldosterone and aldosterone antagonists in cardiac disease: what is known, what is new. Am. J. Cardiovasc. Dis. 2012; 2(1): 50–57.
11. Duprez D.A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. J. Hypertens. 2006; 24(6): 983–991.
12. Fiebeler A., Muller D.N., Shagdarsuren E., Luft F.C. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2007; 16(2): 134–142.
13. Hitchon C.A., El-Gabalawy H.S. The synovium in rheumatoid arthritis. Open Rheumatol. J. 2011; 5: 107–114.
14. Terada Y., Kuwana H., Kobayashi T., Okado T., Suzuki N., Yoshimoto T., Hirata Y., Sasaki S. Aldosterone-stimulated SGK1 activity mediates profibrotic signaling in the mesangium. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 19 (2): 298–309.

Материал поступил в редакцию 31.05.2016