

Н.В. Середавкина, Т.М. Решетняк, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков,  
 Э.С. Мач, Д.С. Новикова, М.А. Диатроптова, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

## МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина [n\\_seredavkina@mail.ru](mailto:n_seredavkina@mail.ru)

**Цель.** Оценить уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), интерлейкина 6 (ИЛ 6), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) и растворимого ФНО  $\alpha$ -рецептора 1 (рФНО  $\alpha$ -P1) у больных с антифосфолипидным синдромом (АФС) и их связь с кардиоваскулярной патологией.

**Материал и методы.** Обследованы 96 больных: 52 с первичным АФС (ПАФС), 44 с системной красной волчанкой (СКВ) и АФС. Группу контроля составили 29 человек без признаков аутоиммунного заболевания. Были исследованы уровни вчСРБ, ИЛ 6, ФНО  $\alpha$ , рФНО  $\alpha$ -P1, антифосфолипидные антитела (АФЛА), липиды плазмы; проведены ультразвукография с измерением комплекса интима—медиа (КИМ) сонных артерий, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ. **Результаты.** Концентрации вчСРБ, ИЛ 6, ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -P1 в группах больных были достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Повышение концентрации рФНО  $\alpha$ -P1 при стенокардии встречалось достоверно чаще, чем в отсутствие стенокардии (OR=2,13; 95% ДИ [1,51; 2,99],  $p < 0,001$ ). Концентрации ИЛ 6, ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -P1 у больных с поражением клапанного аппарата сердца были достоверно выше, чем у пациентов без пороков ( $p = 0,02$ ; 0,02 и 0,01 соответственно). Уровни ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -P1 были достоверно выше у больных с артериальной гипертензией (АГ), чем у пациентов без АГ ( $p = 0,002$  и  $< 0,001$  соответственно). Концентрация ФНО  $\alpha$  в крови была достоверно выше у пациентов с факторами риска и субклиническими признаками атеросклероза, чем у пациентов без признаков и факторов риска атеросклероза ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ показал наличие прямой корреляции между уровнями ФНО  $\alpha$ , вчСРБ, ИЛ 6 и рФНО  $\alpha$ -P1, а также обратной корреляции уровней ИЛ 6 и ФНО  $\alpha$  с длительностью посттромботического периода ( $p < 0,05$ ). Была выявлена корреляционная связь между концентрацией ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -P1 и КИМ магистральных артерий, а также суммарным коронарным риском ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Уровень всех исследованных маркеров был достоверно выше у больных АФС по сравнению с контрольной группой. Выявлена взаимосвязь между величинами ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -P1 и факторами риска и субклиническими признаками атеросклероза.

**Ключевые слова:** высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , растворимый ФНО  $\alpha$ -рецептор 1, антифосфолипидный синдром, тромбоз, атеросклероз

### MARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

N.V. Seredavkina, T.M. Reshetnyak, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, E.S. Mach, D.S. Novikova, M.A. Diatroptova, E.L. Nasonov  
 Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Nataliya Valeryevna Seredavkina [n\\_seredavkina@mail.ru](mailto:n_seredavkina@mail.ru)

**Objective:** to estimate the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and soluble TNF- $\alpha$  receptor type 1 (sTNF-R1) in patients with antiphospholipid syndrome (APS) and their association with cardiovascular pathology.

**Subjects and methods.** Ninety-six patients, including 52 with primary APS and 44 with systemic lupus erythematosus and APS, were examined. A control group comprised 29 individuals without the signs of autoimmune disease. The levels of hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , sTNF-R1, antiphospholipid antibodies, and plasma lipids were studied; ultrasonography measuring the carotid intima-media complex (IMC), electrocardiography (ECG), echocardiography, and Holter ECG monitoring were made.

**Results.** The concentrations of hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , and sTNF-R1 were significantly higher in the patient groups than in the controls ( $p < 0.05$ ). Elevated sTNF-R1 concentrations were more common in angina pectoris than in its absence (OR = 2.13; 95% CI [1.51; 2.99];  $p < 0.001$ ). In patients with damage to the valvular apparatus, IL-6, TNF- $\alpha$ , and sTNF-R1 concentrations were significantly higher than those in patients without the defects ( $p = 0.02$ , 0.02, and 0.01, respectively). The levels of TNF- $\alpha$  and sTNF-R1 were significantly higher in hypertensive patients than those in non-hypertensives ( $p = 0.002$  and  $p < 0.001$ ; respectively). The blood concentration of TNF- $\alpha$  was significantly higher in patients having the risk factors and subclinical signs of atherosclerosis than that in those without the signs and risk factors of atherosclerosis ( $p < 0.05$ ). Analysis showed a direct correlation between the levels of TNF- $\alpha$ , hsCRP, IL-6, and sTNF-R1 and an inverse correlation of those of IL-6 and TNF- $\alpha$  with the duration of postthrombosis ( $p < 0.05$ ). A correlation was found between the concentrations of TNF- $\alpha$  and sTNF-R1, and IMC of the great arteries, as well as the cumulative coronary risk ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** In patients with APS, the levels of all the test markers were significantly higher than those in the controls. An association was revealed between the values of TNF- $\alpha$  and sTNF-R1 and the risk factors and subclinical signs of atherosclerosis.

**Key words:** high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , soluble TNF- $\alpha$  receptor type 1, antiphospholipid syndrome, thrombosis, atherosclerosis

Основные клинические проявления антифосфолипидного синдрома (АФС) связаны с тромбозом сосудов различной локализации и любого калибра, чаще среднего и мелкого [1, 2]. Механизм тромбозов при АФС продолжает изучаться [3]. Среди обсуждаемых вопросов значительное место занимает участие аутоиммунных механизмов в развитии атеросклероза [4, 5].

В последние годы активно обсуждается вопрос атеросклероза при АФС, а также участия антифосфолипидных антител (АФЛА) в развитии атеротромбоза [6–8]. Вызывая активацию эндотелиальных клеток [9, 10] и моноцитов (источников провоспалительных цитокинов), АФЛА могут запускать воспалительный каскад на гемодинамически уязвимых участках (в местах бифуркации)

артерий, тем самым индуцируя начальный этап атеросклеротического процесса [11, 12].

При АФС распространенность традиционных факторов риска развития атеросклероза, таких как гиперлипидемия, диабет, курение, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), менопауза, малоподвижный образ жизни, не отличается от таковой в условно здоровой популяции [13]. Однако ускоренное развитие атеросклероза при АФС возможно при взаимодействии традиционных и нетрадиционных факторов риска (которые обладают как проатерогенным, так и протромботическим эффектами), таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ 6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), клеточные молекулы адгезии (КМА), фибриноген, ко-стимуляторный комплекс CD40/CD40-лиганд, некоторые АФЛА, антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности, гомоцистеин, липопротеин (а) [14].

ФНО  $\alpha$  и растворимый ФНО  $\alpha$ -рецептор 1 (рФНО  $\alpha$ -Р1) принимают участие в развитии апоптоза, атеросклеро-

за [15], патогенезе аутоиммунных заболеваний [16]; являются маркерами сердечно-сосудистых осложнений; увеличение концентрации этих цитокинов ассоциируется с потерей плода при АФС [17]; вполне возможно, что ФНО  $\alpha$  и/или рФНО  $\alpha$ -Р1 также играют роль в патогенезе кардиоваскулярных нарушений в рамках АФС.

Исходя из этого в настоящем исследовании была поставлена цель оценить уровни высокочувствительного СРБ (вчСРБ), ИЛ 6, ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -Р1 у больных с АФС и их связь с кардиоваскулярной патологией.

**Материал и методы**

В исследование было включено 96 больных (26 мужчин, 70 женщин) в возрасте от 16 до 59 лет (в среднем 37,5 года): 52 (54%) из них имели АФС без признаков какого-либо другого заболевания (первичный АФС — ПАФС), у 44 (46%) был вторичный АФС на фоне системной красной волчанки (СКВ+АФС). Диагноз АФС верифицировался согласно Международной классификации [18]. На момент

включения в исследование 20 пациентов с АФС были АФЛА-негативны, но у всех ранее выявлялись документированные в медицинской карте высокие уровни антител к кардиолипину (аКЛ) и клинические проявления достоверного АФС. СКВ диагностировалась по диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [19]. Группу контроля составили 29 сотрудников НИИР РАМН без признаков аутоиммунных заболеваний в возрасте от 21 года до 53 лет (в среднем 42 года).

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Группы больных были сопоставимы по возрасту, но длительность болезни и, соответственно, длительность наблюдения была больше в группе больных СКВ+АФС. В группе ПАФС отмечалось большее число мужчин. У 83 (86%) из 96 пациентов были зарегистрированы тромбозы различной локализации. У 24 (25%) больных в анамнезе были артериальные и венозные тромбозы, у 38 (40%) — только венозные, у 21 (22%) — только артериальные тромбозы, и у 13 пациентов тромбозов не было. 36 больных (в том числе 13 без тромбозов) были женщины, у которых в анамнезе отмечались рецидивирующие потери плода.

У всех больных оценивалось наличие факторов риска венозных тромбозов и традиционных кардиоваскулярных факторов риска: АГ, дислипидемии, избыточной массы тела по значению индекса массы тела (ИМТ), курения, сахарного диабета, наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям [20, 21]. Для определения суммарного коронарного риска был использован ал-

Таблица 1

*Характеристика обследованных больных*

Параметры	ПАФС (n=52)	СКВ + АФС (n=44)	p
Возраст, годы, Ме [25;75%]	34,0 [29,5; 44,0]	36,5 [30,0; 47,0]	Нд
Мужчины:Женщины, n	18:34	8:36	0,01
Длительность болезни, годы, Ме [25;75%]	7,5 [4,0; 13,0]	20 [5,5; 26,0]	0,01
Длительность наблюдения, годы, Ме [25;75%]	0,2 [0,1; 2,0]	3,5 [0,1; 12,5]	0,001
Число АФЛА (+) пациентов, n (%)	42 (81)	34 (77)	Нд
аКЛ (+) пациенты (выше 40 GPL), n (%)	42 (81)	34 (77)	Нд
аКЛ (+) пациенты (ниже 40 GPL), n (%)	10 (19)	5 (11)	Нд
а $\beta$ 2ГП1 (+) пациенты, n* (%)	36/52 (69)	19/34 (56)	Нд
ВА (+) пациенты, n* (%)	11/27 (41)	8/20 (40)	Нд
Число больных с тромбозами, n (%)			
БТ	6 (12)	7 (16)	Нд
АТ	10 (19)	11 (25)	Нд
ВТ	22 (42)	16 (36)	Нд
А + ВТ	14 (27)	10 (23)	Нд
СПП**	19/28 (68)	19/28 (68)	Нд
Длительность ПТП, мес, Ме [25;75%]	15,0 [4,0; 48,0]	9,0 [1,5; 60,0]	Нд
Течение СКВ поначалу, n (%)			
Острое	—	10 (23)	—
Подострое	—	8 (18)	—
Хроническое	—	26 (59)	—
Активность СКВ по В.А. Насоновой, n (%)			
I ст.	—	21 (48)	—
II ст.	—	13 (30)	—
III ст.	—	10 (22)	—
SLEDAI 2K, баллы, Ме [25;75%]	—	8,0 [2,0; 16,0]	—

**Примечание.** Ме [25;75%] — медиана [интерквартильный размах], АФС — антифосфолипидный синдром, ПАФС — первичный АФС, СКВ — системная красная волчанка, АФЛА — антифосфолипидные антитела, аКЛ — антитела к кардиолипину, ВА — волчаночный антикоагулянт, а $\beta$ 2ГП1 — антитела к  $\beta$ 2-гликопротеиду 1, БТ — без тромбозов, АТ — артериальные тромбозы, ВТ — венозные тромбозы, А+ВТ — тромбозы сочетанной локализации, ПТП — посттромботический период, \* — в числителе — число позитивных пациентов, в знаменателе — число пациентов, кому проводилось исследование, СПП — синдром потери плода, \*\* — в числителе — число женщин с потерей плода, в знаменателе — число женщин, имевших беременность на фоне заболевания, Нд — различия недостоверны.

горитм, рекомендованный ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ [22].

Исследование АФЛА включало определение аКЛ, антител к  $\beta$ 2-гликопротеиду 1 ( $\beta$ 2ГП1) и волчаночного антикоагулянта (ВА). Определение аКЛ проводилось твердофазным иммуноферментным методом, описанным ранее [23]. У 86 из 96 пациентов были исследованы  $\beta$ 2ГП1 методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем (Orgentec, Германия) согласно инструкции фирмы-изготовителя. Верхняя граница нормы для аКЛ и  $\beta$ 2ГП1 составляла: 23 GPL для IgG аКЛ, 26 MPL — для IgM аКЛ и 9 Ед/мл для IgG и IgM  $\beta$ 2ГП1 соответственно. Исследование ВА проводилось у 47 больных на автоматическом коагулометре «Sysmex CA-560» с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов с наборами фирмы Dade Behring, США.

Концентрацию вчСРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы Behring, Германия. До проведения исследования сыворотки хранились при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Уровни ФНО  $\alpha$ , рФНО  $\alpha$ -Р1 и ИЛ 6 в сыворотке крови определяли количественным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкциям фирм-изготовителей (Biosource, Бельгия).

Уровни маркеров воспаления были определены: вчСРБ — у 96 больных и 28 доноров, ИЛ 6 — у 89 пациентов и 20 доноров, ФНО  $\alpha$  — у 73 и 20 и рФНО  $\alpha$ -Р1 — у 90 и 28 пациентов и доноров соответственно.

Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования, всем пациентам проводились исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское ЭКГ-мониторирование, пробы с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) периферических сосудов (общих и внутренних сонных, бедренных и подколенных артерий). Наличие атеросклеротического поражения подтверждалось при утолщении комплекса интима—медиа (КИМ) исследуемых артерий  $\geq 0,9$  мм и расценивалось как атеросклеротическая бляшка (АТБ) при КИМ  $> 1,2$  мм [24—26].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0, Biostat. Статистическая значимость показателей была определена как  $p < 0,05$ . Отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал [95% ДИ] оценивались в программе Epiinfo.

### Результаты

В целом, уровни всех маркеров в группе больных были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Концентрации ИЛ 6 и рФНО  $\alpha$ -Р1 у больных ПАФС составляли 1,01 [0,27; 1,90] пг/мл и 2,30 [1,90; 3,30] нг/мл и были достоверно ниже, чем у пациентов с СКВ+АФС: 2,43 [1,05; 4,13] пг/мл и 3,89 [2,20; 6,00] нг/мл ( $p = 0,001$  и  $0,003$  соответственно).

По современным представлениям, небольшое увеличение базальной концентрации вчСРБ отражает хроническое, субклинически текущее воспаление сосудистой стенки [27, 28]. В настоящем исследовании повышенным считался уровень вчСРБ  $> 1$  мг/л. За верхнюю границу нормы ИЛ 6, ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -Р1 был взят 75-й перцентиль концентрации соответствующего маркера в группе контроля (см. табл. 2). Так, верхняя граница нормы для ИЛ 6 составила 0,77 пг/мл, для ФНО  $\alpha$  — 0,89 пг/мл и для рФНО  $\alpha$ -Р1 — 2,56 нг/мл, что в целом соответствует рекомендациям фирм-изготовителей.

Клиническими проявлениями кардиоваскулярной патологии при АФС являются стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), пороки клапанов сердца, внутрисердечный тромбоз и легочная гипертензия (идиопатическая или в результате тромбоза легочной артерии). К сердечно-сосудистой патологии АФС также относится АГ. Боли в грудной клетке отмечались у 28 (29%) из 96 больных, из которых у 21 была зарегистрирована стенокардия (у 9 с ПАФС и у 12 с СКВ+АФС). У 10 из них в анамнезе был ИМ. Уровни ИЛ 6 и рФНО  $\alpha$ -Р1 у больных стенокардией были выше, чем у пациентов без стенокардии: 2,72 [1,10; 5,46] пг/мл и 4,18 [2,95; 5,20] нг/мл против 1,18 [0,56; 2,52] пг/мл ( $p = 0,03$ ) и 2,30 [1,90; 3,70] нг/мл ( $p = 0,001$ ) соответственно. Наличие стенокардии ассоциировалось с повышением концентрации рФНО  $\alpha$ -Р1: из 45 больных АФС с повышенным уровнем рФНО  $\alpha$ -Р1 стенокардия была диагностирована у 17, среди 45 пациентов с АФС и нормальным значением рФНО  $\alpha$ -Р1 стенокардия была выявлена только у 3 (OR=2,13; 95%ДИ [1,51; 2,99],  $p < 0,001$ ). Взаимосвязи между уровнями исследованных маркеров и ИМ не отмечалось. Не выявлено взаимосвязи между концентрациями маркеров и числом и локализацией тромбозов (венозные/артериальные), а также уровнем и типом АФЛА.

Пороки клапанов сердца обнаружены у 45 (47%) из 96 больных: у 24 — при ПАФС и у 21 — при СКВ+АФС. Концентрации ИЛ 6, ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -Р1 у больных с поражением клапанного аппарата сердца были достоверно выше, чем у пациентов без пороков: 1,68 [1,03; 3,43] пг/мл; 4,12 [2,80; 5,70] пг/мл и 3,34 [2,20; 4,89] нг/мл против 1,02 [0,27; 3,35] пг/мл ( $p = 0,02$ ), 3,00 [1,68; 4,06] пг/мл ( $p = 0,02$ ) и 2,28 [1,81; 3,30] нг/мл ( $p = 0,01$ ) соответственно. Уровни исследуемых маркеров у больных ПАФС с пороками сердца не отличались от таковых у пациентов с СКВ + АФС и пороками сердца.

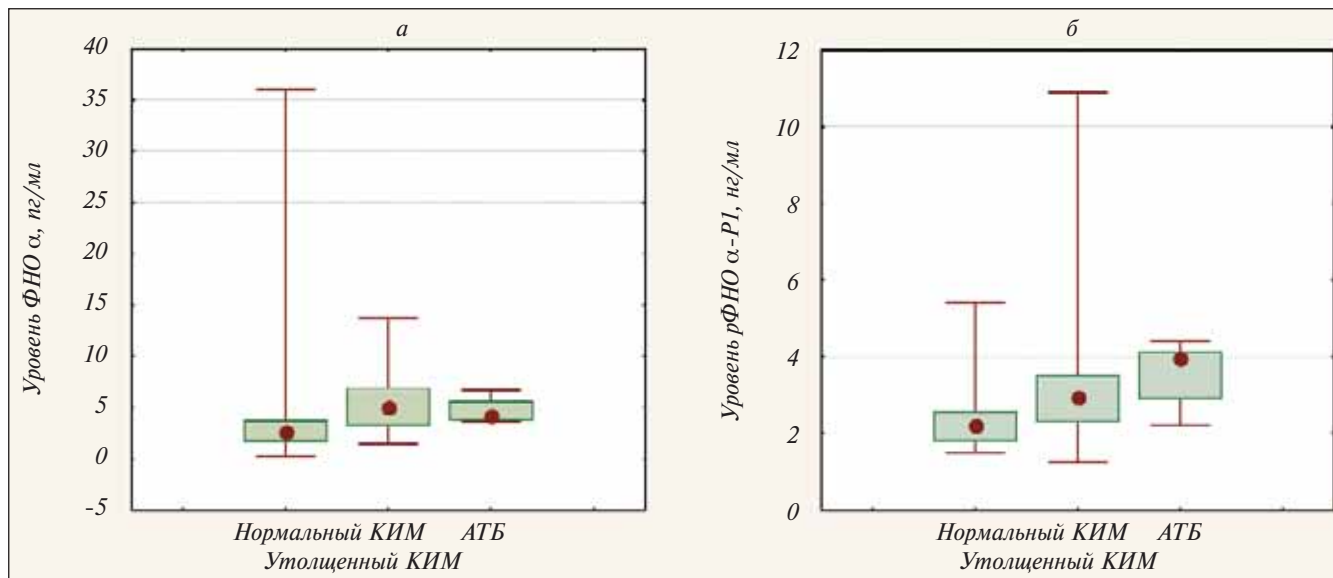
Таблица 2

Уровни маркеров воспаления и активации эндотелия в группах обследованных больных и в контроле

Показатели	ПАФС (n=52)		СКВ+АФС (n=44)		Контроль (n=29)		p
	n	Me [25; 75%]	n	Me [25; 75%]	n	Me [25; 75%]	
вчСРБ, мг/л	52	2,69 [0,94; 6,67]	44	2,94 [0,82; 9,69]	28	1,15 [0,44; 1,75]	0,003
ИЛ 6, пг/мл*	51	1,01 [0,27; 1,90]	38	2,43 [1,05; 4,13]	20	0,49 [0,33; 0,77]	<0,001
ФНО $\alpha$ , пг/мл	38	3,51 [1,96; 4,78]	35	3,52 [1,90; 4,84]	20	0,34 [0,28; 0,89]	<0,001
рФНО $\alpha$ -Р1, нг/мл*	51	2,30 [1,90; 3,30]	39	3,89 [2,20; 6,00]	28	2,19 [1,93; 2,56]	<0,001

Примечание. \* —  $p < 0,001$  при сравнении двух групп пациентов между собой.





Концентрация ФНО α (а) и рФНО α-Р1 (б) в зависимости от величины КИМ магистральных артерий у больных ПАФС

АГ страдали 60% из 96 больных: 27 (52%) в группе ПАФС и 31 (70%) в группе СКВ + АФС. У больных с АГ уровни ФНО α (4,04 [3,0; 6,48] пг/мл) и рФНО α-Р1 (3,26 [2,28; 4,94] нг/мл) были достоверно выше, чем у пациентов без АГ (2,53 [1,45; 3,53] пг/мл и 2,15 [1,8; 2,71] нг/мл,  $p=0,002$  и  $<0,001$  соответственно). У 21 (22%) из 96 пациентов была диагностирована легочная гипертензия: у 13 (25%) больных ПАФС и у 8 (18%) — СКВ + АФС. Достоверных различий в уровнях маркеров между группами больных с легочной гипертензией и без нее выявлено не было.

У 76 (79%) из 96 пациентов были зарегистрированы факторы риска атеросклероза (у 39 больных ПАФС и у 37 больных СКВ + АФС). В группе ПАФС у пациентов с факторами риска атеросклероза уровень ФНО α был достоверно выше (3,64 [1,97; 5,7] нг/мл), чем у больных без факторов риска (3,18 [1,96; 3,46] нг/мл;  $p=0,03$ ).

Концентрация ФНО α в крови была значительно выше у пациентов с утолщением КИМ магистральных артерий (включая АТБ), по сравнению с пациентами без субклинических признаков атеросклероза: 4,01 [3,01; 5,61] пг/л против 2,69 [1,76; 4,20] пг/л ( $p=0,04$ ). На рисунке представлены значения ФНО α (а) и рФНО α-Р1 (б) у больных ПАФС в зависимости от величины КИМ магистральных артерий. Уровень ФНО α у пациентов с утолщением КИМ был выше (5,05 [3,22; 6,91] пг/мл), чем у больных с нормальным КИМ (2,61 [1,68; 3,72] пг/мл;  $p=0,03$ ). Содержание рФНО α-Р1 было достоверно выше у больных с АТБ (4,0 [2,90; 4,12] нг/мл), чем у пациентов с утолщенным (2,94 [2,30; 3,50] нг/мл) и нормальным КИМ (2,18 [1,81; 2,55] нг/мл) — см. рисунок.

Корреляционный анализ показал наличие прямой корреляции между величинами ИЛ 6, ФНО α и рФНО α-Р1, а также обратной корреляции между уровнем ИЛ 6 и длительностью посттромботического периода и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ( $p<0,05$ ). Концентрация ФНО α отрицательно коррелировала с длительностью заболевания и посттромботического периода и положительно — с величиной вчСРБ и КИМ большинства исследуемых сосудов ( $p<0,05$ ). Была выявлена прямая корреляция между значением рФНО α-Р1 и суммарным коронарным риском и величиной КИМ общей сонной артерии ( $p<0,05$ ). Концентрация

вчСРБ коррелировала с уровнем триглицеридов и суммарным коронарным риском и обратно коррелировала с IgG αβ2ГП1 ( $p<0,05$ ). В табл. 3 отражены только те показатели, корреляции которых были статистически значимыми.

Таким образом, анализ концентраций вчСРБ, ИЛ 6, ФНО α и рФНО α-Р1 показал достоверное их повышение в группах больных по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ).

Уровень ИЛ 6 был достоверно выше у больных АФС со стенокардией и пороками клапанов сердца, чем у больных без стенокардии и пороков. Он положительно коррелировал с концентрациями ФНО α и рФНО α-Р1 и отрицательно — с ХС ЛПНП и длительностью посттромботического периода ( $p<0,05$ ).

Повышение значений ФНО α и рФНО α-Р1 было зарегистрировано у больных АФС с пороками клапанов сердца, факторами риска и субклиническими проявлениями атеросклероза ( $p<0,05$ ). Выявлены прямая корреляция концентрации ФНО α с уровнями вчСРБ, рФНО α-Р1 и КИМ большинства исследуемых артерий и отрицательная корреляция уровня ФНО α с длительностью заболевания и посттромботического периода. Уровень рФНО α-Р1 коррелировал с суммарным коронарным риском и значением КИМ общей сонной артерии ( $p<0,05$ ).

Уровень вчСРБ коррелировал с концентрацией триглицеридов и суммарным коронарным риском ( $p<0,05$ ).

#### Обсуждение

Выделение АФС без признаков любого аутоиммунного заболевания, а также выявление АФЛА у лиц молодого возраста с инфарктом миокарда [29, 30] поставили ряд новых вопросов в механизме тромботических осложнений при многих заболеваниях человека, в том числе и атеросклерозе. Исследования, посвященные цитокиновому фону при СКВ и АФС, в основном затрагивают значение воспаления, нетрадиционных болезнь-обусловленных факторов риска развития атеросклероза при СКВ с АФЛА и без них [31–34].

В работе E. Svenungsson и соавт. [35] повышение уровней ФНО α, рФНО α-Р1 и растворимого ФНО α-рецептора 2 (рФНО α-Р2) ассоциировалось с высокой активностью СКВ, дислипидемией, а также с кардиоваскулярными нарушениями (ишемической болезнью сердца, ИМ или окклюзией периферических артерий). В отличие от

Таблица 3

Корреляция между уровнями исследуемых маркеров и различными показателями у обследуемых больных

Показатель	ИЛ 6		ФНО $\alpha$		pФНО $\alpha$ -P1		вчСРБ	
	n	Rs	n	Rs	n	Rs	n	Rs
Длительность заболевания	89	-0,16	73	-0,26*	90	0,07	96	-0,05
IgG $\alpha$ 2ГП1	81	0,08	65	0,07	81	0,02	86	-0,28*
ПТП	89	-0,38*	73	-0,25*	90	-0,15	96	-0,05
вчСРБ	89	0,17	73	0,26*	90	0,18	—	—
ХС ЛПНП	88	-0,23*	73	-0,07	89	-0,01	95	-0,01
Триглицериды	88	0,08	73	0,10	89	0,12	95	0,32*
Суммарный коронарный риск	88	0,10	73	0,22	89	0,25*	95	0,24*
КИМ общей сонной артерии слева	89	0,07	73	0,27*	90	0,21*	96	0,07
КИМ луковицы сонной артерии слева	89	0,16	73	0,25*	90	0,10	96	0,15
Мах КИМ	89	0,19	73	0,27*	90	0,17	96	0,05
ИЛ 6	—	—	69	0,34*	85	0,51*	89	0,18
ФНО $\alpha$	69	0,34*	—	—	68	0,47*	73	0,26*
pФНО $\alpha$ -P1	85	0,51*	68	0,47*	—	—	90	0,18

**Примечание.** \*—  $p < 0,05$ , n — число больных в группе, у кого был измерен уровень данного маркера, ИЛ 6 — интерлейкин 6, ФНО  $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ , pФНО  $\alpha$ -P1 — растворимый ФНО  $\alpha$ -рецептор 1, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок,  $\alpha$ 2ГП1 — антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину 1, ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, КИМ — комплекс интима—медиа, Мах — максимальный, RS — коэффициент корреляции.

этих авторов, мы включили в свое исследование контрольную группу: 29 человек без аутоиммунных заболеваний, сопоставимых по возрасту с пациентами. Концентрация pФНО  $\alpha$ -P1 у пациентов с ПАФС и в группе контроля была одинаковой и достоверно ниже, чем у пациентов с СКВ и АФС. Повышенный уровень pФНО  $\alpha$ -P1 ассоциировался с проявлениями атеросклероза, что согласуется с данными А.Е. Ильиной и соавт. [36] и M.S. Elkind и соавт. [37].

J. Gustafsson [38] проанализировала роль традиционных и нетрадиционных факторов риска атеросклероза (в том числе повышенной активности системы ФНО  $\alpha$ , острофазовых показателей, дислипидемии, АФЛА и гипергомоцистеинемии) в развитии новых сердечно-сосудистых событий и смертности у больных СКВ. Автор в течение 8 лет наблюдала 208 пациентов с СКВ, 29 из которых умерли. Из оставшихся 177 больных 138 прошли повторное обследование и 39 пациентов были опрошены по телефону и представили результаты анализов, сделанных в других медицинских учреждениях. Базовое обследование пациентов включало проведение УЗДГ магистральных артерий, определение уровней вчСРБ, ИЛ 6, ФНО  $\alpha$ , pФНО  $\alpha$ -P1, pФНО  $\alpha$ -P2, АФЛА, липидного профиля и гомоцистеина крови. У всех больных оценивалось наличие традиционных факторов риска атеросклероза. Средний возраст скончавшихся пациентов составлял 60,8 года. На первом месте среди причин смерти были сердечно-сосудистые заболевания (КВЗ; n=15), затем — легочная гипертензия (n=3), кровоотечение (n=3), инфекция (n=2), суицид (n=2), онкология (n=2), и в 3 случаях причины смерти остались неуточненными. Независимыми предикторами общей смертности были возраст и повышение концентрации pФНО  $\alpha$ -P1. Прогностическими признаками смертности от КВЗ были возраст, повышение концентрации pФНО  $\alpha$ -P1 и курение.

В то же время, по данным Y.N. Rho и соавт. [39] и Y. Asanuma и соавт. [34], независимым предиктором развития атеросклероза при СКВ является повышение концентраций ФНО p [39] и ИЛ 6 [34]. Нами также отмечена ассоциация между уровнем pФНО  $\alpha$ -P1 и субклиническими проявлениями атеросклероза. Маркеры воспаления в исследовании определялись однократно, и была отмечена корреляция pФНО  $\alpha$ -P1 с толщиной КИМ общей сонной артерии, а также с суммарным коронарным риском. Эти данные позволяют обсуждать участие pФНО  $\alpha$ -P1 в атерогенезе при СКВ и АФС.

A. Farzaneh-Far и соавт. [33] исследовали уровни вчСРБ, ИЛ 6, ICAM-1, pФНО  $\alpha$ -P1, pФНО  $\alpha$ -P2 у 200 пациентов с СКВ. Только повышение уровней pФНО  $\alpha$ -P1 и pФНО  $\alpha$ -P2 ассоциировалось с позитивностью по АФЛА. В отличие от работы A. Farzaneh-Far и соавт., в нашем исследовании была выявлена отрицательная корреляция между уровнями вчСРБ и IgG  $\alpha$ 2ГП1, а также маркерами воспаления.

Данные, которые были получены А.Г. Бородиным и соавт. [40] и О.А. Кричевской и соавт. [41], также противоречат сообщению A. Farzaneh-Far и соавт. [33]. Авторы, обследовав соответственно 147 и 87 пациентов с СКВ, выявили ассоциацию повышения концентраций ФНО  $\alpha$  и IgG аКЛ [40], а также прямую корреляцию величины pФНО  $\alpha$ -P1 с уровнями IgG аКЛ, IgM аКЛ и вчСРБ [41].

Работы по исследованию уровней цитокинов при АФС единичны. R.R. Forastiero и соавт. [31] наблюдали 180 пациентов (42 с достоверным АФС, 41 — «бессимптомные» носители АФЛА, 36 пациентов — с идиопатическими тромбозами, 13 женщин — с рецидивирующими потерями плода без иммунологических нарушений, а также 48 больных с лепрой). Группу контроля составляли 48 здоровых добровольцев. Всем обследуемым были определены уровни аКЛ,

а $\beta$ 2ГП1, ИЛ 6 и ФНО  $\alpha$ , ВА. Уровень ИЛ 6 у пациентов с АФС и носителей АФЛА был достоверно выше, чем в контрольной группе. Концентрация ФНО  $\alpha$  была примерно одинакова у больных АФС и носителей АФЛА, но выше, чем в группе контроля. У пациентов с позитивными АФЛА (с АФС и без него) была выявлена прямая корреляция между величинами ИЛ 6 и ФНО  $\alpha$ ; подобная корреляция была выявлена и у пациентов с идиопатическими тромбозами. Результаты нашего исследования согласуются с данными R.R. Forastiero и соавт. [31] о повышенной концентрации маркеров ИЛ 6 и ФНО  $\alpha$  у больных АФС по сравнению с контрольной группой. Но, в отличие от них, в нашем исследовании

длительность посттромботического периода обратно коррелировала с уровнями ИЛ 6 и ФНО  $\alpha$ .

В заключение можно отметить, что, по данным проведенного исследования, уровень всех исследованных маркеров был достоверно выше у больных АФС по сравнению с контрольной группой. Существует взаимосвязь между величинами ФНО  $\alpha$  и рФНО  $\alpha$ -Р1 и факторами риска и субклиническими признаками атеросклероза. Дальнейшее изучение представленной проблемы имеет большое не только теоретическое, но и практическое значение для разработки новых подходов к профилактике и лечению атеросклеротического поражения сосудов при АФС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;379 с.
2. Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S. et al. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007;109:422—30.
3. Chen P.P. The novel autoantigens and prothrombotic mechanisms for antiphospholipid antibodies. *Lupus. The 8th International Congress on SLE 2007*;16:20—2.
4. Насонов Е.Л. Проблемы атеротромбоза в ревматологии. *Вестн РАМН* 2003;7:6—11.
5. Shoenfeld Y., Harats D., Wick G., eds. *Atherosclerosis and autoimmunity*. Amsterdam — Lausanne — New York — Oxford — Shannon — Singapore — Tokyo: Elsevier, 2001;370 p.
6. Jimenez S., Garcia-Criado M.A., Tassies D. et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):756—61.
7. Ames P.R.J., Tommasino C., Brancaccio V. et al. C-Reactive protein in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2007;34(3):650—1.
8. Sailer T., Vormittag R., Pabinger I. et al. Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis. *J Rheumatol* 2005;32:462—8.
9. Hunt B.J. The endothelium in atherogenesis. *Lupus* 2000;9:189—93.
10. Meroni P.L. Endothelial cell perturbation by antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus. The 8th International Congress on SLE 2007*;16:17—9.
11. Pierangeli S.S. New targeted therapies for treatment of thrombosis in antiphospholipid syndrome: lessons from In Vitro and In Vivo studies. *Lupus. The 8th International Congress on SLE 2007*;16:19—20.
12. Pierangeli S.S., Harris E.N. Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anticardiolipin antibodies and endothelial cells. *Lupus* 2003;12(7):539—45.
13. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337—47.
14. Szekanecz Z., Shoenfeld Y. Lupus and cardiovascular disease: the facts. *Lupus* 2006;15:3—10.
15. Girn H.R.S., Orsi N.M., Homer-Vanniasinkam S. An overview of cytokine interactions in atherosclerosis and implications for peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2007;12:299—309.
16. Aringer M., Smolen J.S. The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in systemic lupus erythematosus. *Arthr Res Ther* 2008;10:202—10.
17. Berman J., Girardi G., Salmon J.E. TNF- $\alpha$  is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *J Immunol* 2005;174:485—90.
18. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi A. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295—306.
19. Hochberg M.C. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997;40:1725.
20. Тихонова Т.Л., Мач Э.С., Широкова И.Е. и др. Антифосфолипидный синдром и экзогенные факторы риска тромбозов. *Тер арх* 2004;76(11):71—4.
21. Barter P., Brewer B., Brown G. et al. Pocket guide to prevention of coronary heart disease. Downloaded in January 2003 from [www.chd-taskforce.com](http://www.chd-taskforce.com)
22. Перова Н.В. Суммарный коронарный риск ИБС и показания к лечению гиперхолестеринемии (применение Европейских рекомендаций к российским условиям). *Кардиология* 1996;3:47—53.
23. Александрова Е.Л., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. *Клин ревматол* 1995;4:35—9.
24. Haward G., Sharret A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *ARIC Investigators, Stroke* 1993;24:1297—304.
25. Kazmierski R., Watala C., Lukasik M. et al. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria. *J Neuroimaging* 2004;14(3):258—64.
26. Ianuzzi A., Michele M.D., Panico S. et al. Radical-Trapping Activity, Blood Pressure and Carotid Enlargement in women. *Hypertension* 2003;41:289—96.
27. Насонов Е.Л., Паниюкова Е.Н., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002;7:53—9.
28. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363—9.
29. Dropinski J., Szczeklik W., Rubis P. et al. Antiphospholipid antibodies and carotid artery intima-media thickness in young survivors of myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2003;9(4):105—9.
30. Osula S., Bell G.M., Hornung R.S. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J* 2002;78:27—30.
31. Forastiero R.R., Martinuzzo M.E., De Larranaga G.F. Circulating levels of tissue factor and proinflammatory cytokines in patients with primary antiphospholipid syndrome or leprosy related antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2005;14:129—36.
32. Aringer M., Smolen J.S. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus* 2004;13:344—7.
33. Farzaneh-Far A., Roman M.J., Lockshin M.D. et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2006;54(12):3918—25.
34. Asanuma Y., Chung C.P., Oeser A. et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 2006;33(3):539—45.
35. Svenungsson E., Gunnarsson I., Fei G.-Z. et al. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor  $\alpha$ /tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2003;48(9):2533—40.
36. Ильина А.Е., Ключкина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Растворимые рецепторы  $\alpha$ -фактора некроза опухолей: связь с атеросклеротическим поражением сосудов при системной красной волчанке у

мужчин. Тер арх 2006;6:20—4.

37. Elkind M.S., Cheng J., Boden-Albala B. et al. Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. Stroke 2002;33:31—7.

38. Gustafsson G. Risk factors for atherosclerosis in SLE. Lupus. The 8th International Congress on SLE 2007;16:293.

39. Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008;35(9):1789—94.

40. Бородин А.Г., Баранов А.А., Клюквина Н.Г. и др. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-аль-

фа при системной красной волчанке. Тер арх 2002;5:32—5.

41. Кричевская О.А., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  у больных системной красной волчанкой. Клиническая медицина 2004;10:51—5.

Поступила 05.04.2010

**М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов, В.В. Табаков, М.А. Гурмач**

*ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Ярославль*

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ОБМЕН ОКСИПРОЛИНА У ЛИЦ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ СЕРДЦА И СИНДРОМОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**Контакты:** Петр Александрович Чижов [p\\_a\\_chizhov@rambler.ru](mailto:p_a_chizhov@rambler.ru)

*Сопоставлялось содержание антител к нативной ДНК, ревматоидного фактора, антител к кардиолипину типа IgG и IgM, свободного и белковосвязанного оксипролина в крови лиц с различными дисплазиями сердца и без дисплазий сердца при наличии и отсутствии синдрома вегетативной дисфункции. Выявлены различия этих показателей в исследуемых группах.*

**Ключевые слова:** соединительнотканые дисплазии сердца, пролапс митрального клапана, синдром вегетативной дисфункции, иммунологические показатели, обмен оксипролина

### IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND OXYPROLINE METABOLISM IN SUBJECTS WITH CARDIAC CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAS AND AUTONOMIC DYSFUNCTION

*M.P. Smirnova, P.A. Chizhov, A.A. Baranov, V.V. Tabakov, M.A. Gurmach*

*Yaroslavl State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development, Yaroslavl*

**Contact:** Petr Aleksandrovich Chizhov [p\\_a\\_chizhov@rambler.ru](mailto:p_a_chizhov@rambler.ru)

*The blood levels of native DNA antibodies, rheumatoid factor, IgG and IgM cardiolipin antibodies, and free and protein-bound oxyproline were compared in subjects with and without various cardiac dysplasias in the presence and absence of autonomic dysfunction. There were differences in these parameters between the study groups.*

**Key words:** cardiac connective tissue dysplasias, mitral valve prolapse, autonomic dysfunction, immunological parameters, oxyproline metabolism

**Введение.** Различные соединительнотканые дисплазии сердца (СТДС), в частности пролапс митрального клапана (ПМК) и аномально расположенные хорды (АРХ), выявляются у значительного числа детей и лиц молодого возраста [1—4]. СТДС могут сопровождаться различными осложнениями, в том числе фатальными (нарушения ритма и проводимости сердца, инфекционный эндокардит, тромбофлебит, инсульт, сердечная недостаточность, внезапная смерть) [5—8].

Вместе с тем СТДС и, в частности, ПМК достоверно чаще встречаются при таких заболеваниях соединительной ткани (ЗСТ), как гипермобильный синдром, системная красная волчанка, ревматоидный артрит [9—12]. Это позволяет предполагать наличие определенной взаимосвязи между СТДС и указанными ЗСТ. Поскольку основой патогенеза этих ЗСТ являются различные иммунные нарушения, в том числе изменения уровня антител к нативной ДНК (аДНК), ревматоидного фактора (РФ), антител к кардиолипину изотипов IgG (IgG аКЛ) и IgM (IgM аКЛ) [6, 7, 13—15], нельзя исключить, что основой взаимосвязи между СТДС и ЗСТ могут быть иммуно-

логические особенности у пациентов с СТДС. В литературе сведения об уровне аДНК, РФ, IgG аКЛ, IgM аКЛ у лиц с СТДС отсутствуют.

К числу основных компонентов соединительной ткани, которая повреждается при всех ревматических заболеваниях, относится коллаген. Важнейшей составной частью коллагена и одним из продуктов его метаболизма является оксипролин, в связи с чем концентрация оксипролина (свободного и белковосвязанного) в крови служит одним из маркеров состояния соединительной ткани, вовлеченной в патологический процесс при ЗСТ и СТДС. Подтверждением этому служат данные о существенном изменении уровня обмена свободного (СОП) и белковосвязанного оксипролина (БСОП) при ревматоидном артрите и остеопорозе [16]. Исследование показателей обмена оксипролина у лиц с СТДС ранее не проводилось.

Учитывая высокую распространенность синдрома вегетативной дисфункции (СВД) у лиц с СТДС и важное значение вегетативной нервной системы в регуляции всех видов обмена, в том числе иммунных процессов [4, 17—19], представляется интересным исследование иммунологиче-