

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 СОЕДИНИТЕЛЬНОВУЗНЫМИ 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-

Иммунологические показатели и уровень СОП и БСОП в группах обследованных с различными СТДС и без СТДС

Обследованные	Число обследованных	аКЛ IgG	аКЛ IgM	аДНК	РФ	СОП	БСОП
Без СТДС	43	10,98±2,04	12,27±2,45	35,72±18,96	5,26±0,71	0,035±0,002	0,848±0,026
С ПМК изолир.	87	14,35±2,44	16,22±2,81	52,08±10,74*	4,94±0,58	0,036±0,001	0,849±0,017
С ПМК в целом	165	13,66±1,66	14,06±1,85	54,10±9,23*	5,38±0,56	0,035±0,001	0,835±0,013
С ПТК изолир.	8	8,72±2,56	4,45±1,77^	26,31±13,74	5,49±0,76	0,039±0,006	0,778±0,090
С ПТК в целом	49	13,52±2,66	9,12±2,62~^	65,64±22,37^	5,91±0,69	0,034±0,002	0,803±0,027~#
С АРХ изолир.	23	10,38±2,21	14,03±4,56	38,67±21,87	6,14±1,36	0,033±0,003	0,825±0,025~#
С АРХ в целом	61	14,83±2,54	13,23±2,62	51,42±14,99	6,49±0,92~#	0,034±0,002	0,834±0,017~#

**Примечание.** Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с лицами без СТДС: \* – по критерию Колмогорова–Смирнова, ^ – по критерию Манна – Уитни; # – методом альтернативного варьирования, ~ – тенденция к достоверности различий ( $p < 0,1$ ). Изолир. – изолированная СТДС, в целом – изолированная СТДС + комбинация данной СТДС с другими СТДС.

ских особенностей и обмена оксипролина у лиц с СТДС в зависимости от наличия СВД.

**Целью** данной работы было сравнительное изучение содержания аДНК, РФ, IgG аКЛ, IgM аКЛ, СОП и БСОП при наличии и отсутствии СТДС и СВД.

#### Материал и методы

Обследованы 280 человек в возрасте от 21 года до 25 лет (средний возраст  $21,9 \pm 0,09$  года), студенты одного из курсов Ярославской государственной медицинской академии, среди которых было 100 мужчин (М) и 180 женщин (Ж). У 237 обследованных были диагностированы различные СТДС: у 165 (61 М и 104 Ж) – ПМК, у 49 (25 М и 24 Ж) – пролапс трикуспидального клапана (ПТК), у 58 (20 М и 38 Ж) – АРХ в изолированном виде или в комбинации с другими СТДС. У 43 обследованных (14 М и 29 Ж) СТДС отсутствовали. Соотношение М и Ж во всех исследованных группах достоверно не различалось. Диагноз СТДС ставили в соответствии с классификацией малых аномалий сердца С.Ф. Гнусаева и соавт. [20] и В.П. Конева и соавт. [21] с дополнениями и рекомендациями Э.В. Земцовского [18]. Диагностику СТДС проводили в соответствии с общепринятыми в настоящее время принципами с учетом аускультативных и ультразвуковых феноменов ПМК, ПТК, АРХ и др., а также симптомов СВД [16, 22–28].

Для выявления СВД использовали опросник признаков вегетативных изменений (заполняется пациентом) и схему исследования вегетативных нарушений (заполняется врачом). Исходный вегетативный тонус оценивался по таблице А.Д. Соловьевой, разработанной в лаборатории А.М. Вейна [17, 29], проводился стандартный вегетативный тест по ЦИТО.

Антитела к кардиолипину изотипов IgG и IgM определяли твердофазным иммуноферментным методом согласно рекомендациям Е.Н. Александровой и соавт. [9]. Для стандартизации использовали негативные и позитивные сыворотки. Результаты выражали в международных единицах (МЕ) концентрации MPL и GPL. В качестве верхней границы нормы был принят уровень 25 GPL, 16 MPL.

Антитела к нативной ДНК (аДНК) выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов производства Sigma Chemical (США), кат. No SIA 403-A, согласно инструкции производителя. Результаты выражали в между-

народных единицах (МЕ). В качестве верхней границы нормы был принят уровень 300 МЕ.

Для обнаружения IgM РФ в сыворотках крови использовали твердофазный иммуноферментный метод, в котором в качестве антигена, сорбированного на твердой фазе, применяли кроличий IgG, согласно рекомендациям М. Gioud-Raquet и соавт. [30]. Результаты выражали в условных единицах (УЕ). В качестве верхней границы нормы был принят уровень 16,9 УЕ.

Определение СОП и БСОП проводили по методике, описанной П.Н. Шараевым [25]. Осадок белков плазмы крови использовали для определения БСОП. В надосадочной жидкости определялся СОП. Количественное определение СОП и БСОП проводили по цветной реакции с параметиламинобензальдегидом. Результаты выражали в ммоль/л.

Статистический анализ выполнялся при помощи программных пакетов Statistica 5.0 и 6.0, программы Био-статистика 4.03. Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии, критерий для сравнения относительных частот в двух группах, альтернативное варьирование. За уровень достоверности принят уровень значимости 95% ( $p < 0,05$ ).

#### Результаты

Исследованные иммунологические показатели и уровни СОП и БСОП у лиц с различными СТДС находятся в пределах нормы, однако содержание в крови IgM аКЛ, аДНК, РФ и БСОП при наличии и отсутствии СТДС достоверно различается (см. таблицу).

Общей закономерностью для всех групп является достоверное снижение уровня IgM аКЛ при СВД. Помимо этого, уровень антител к нативной ДНК у пациентов с ПМК при наличии вегетативной дисфункции выше, чем при ее отсутствии, а при ПТК – ниже.

Содержание РФ при СВД у пациентов с ПМК и АРХ ниже, чем при отсутствии вегетативных нарушений, а при ПТК – выше (рис. 1). Содержание БСОП у пациентов с ПТК при наличии СВД ниже, чем при отсутствии вегетативных нарушений (рис. 2).

#### Обсуждение

Наиболее характерными изменениями при разных СТДС являются повышение содержания аДНК при ПМК и

ПТК и РФ при АРХ, а также снижение уровня IgM аКЛ при ПТК. Особенно интересны эти данные в свете работ, показавших, что СТДС и, в частности, ПМК встречаются достоверно чаще при различных системных заболеваниях соединительной ткани [9–12]. Можно предполагать, что наличие какого-либо иммунологического нарушения, например повышение аДНК или РФ, у больного с СТДС может быть предиктором развития в последующем у него какого-либо системного заболевания соединительной ткани [14]. С учетом того что различные естественные аутоантитела обнаруживаются в любом здоровом организме и участвуют в процессах регуляции физиологических функций, особенно важным представляется исследование иммунологических показателей у лиц с СТДС для возможного прогноза и ранней доклинической диагностики у них системных заболеваний соединительной ткани.

Общей закономерностью является снижение уровня IgM аКЛ при наличии СВД. Не исключено, что вегетативная дисфункция может влиять на данный иммунологический показатель, однако определенная трактовка этого факта в настоящее время не представляется возможной. Известно, что повышение уровня IgM аКЛ против фосфатидилохолина и окисленных липопротеидов высокой плотности позволяет прогнозировать замедленное развитие атеросклероза сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией, т. е. имеет прогностическое значение [31]. Нельзя исключить, что снижение уровня IgM аКЛ, обнаруженное нами, также может быть прогностическим фактором.

На фоне повышения уровня аДНК во всей группе больных с ПМК особое внимание обращает на себя большее содержание аДНК у больных с ПМК при наличии СВД. Это, на наш взгляд, с одной стороны, может отражать значение вегетативной дисфункции у лиц с ПМК для повышения уровня аДНК, а с другой – позволяет предполагать, что у больных с ПМК и СВД исследование иммунологических показателей будет иметь прогностическое значение. Вегетативная дисфункция, по нашим данным, оказывает также достоверное влияние на уровень РФ, СОП и БСОП при ПТК и АРХ, однако при некоторых СТДС направленность этих сдвигов была сходной, а при других – различной. Изложенные выше данные, а также характер установ-

ленных корреляций позволяют думать, что вегетативная дисфункция способна влиять на иммунологические показатели и обмен оксипролина у больных с СТДС. Поэтому не исключено, что коррекция вегетативных нарушений у больных с СТДС будет способствовать уменьшению иммунологических сдвигов, а может быть, и риска возникновения системных заболеваний соединительной ткани.

#### Заключение

Содержание в крови антител к IgM аКЛ и аДНК, РФ и БСОП при разных СТДС находится в пределах нормы, но достоверно отличается от соответствующих показателей у лиц без дисплазий сердца. СВД, как при наличии дисплазий сердца, так и без них, сопровождается достоверными изменениями уровня иммунологических показателей и оксипролина. При оценке результатов определения IgM аКЛ, аДНК, РФ, БСОП необходимо учитывать наличие дисплазии соединительной ткани и синдрома вегетативной дисфункции.

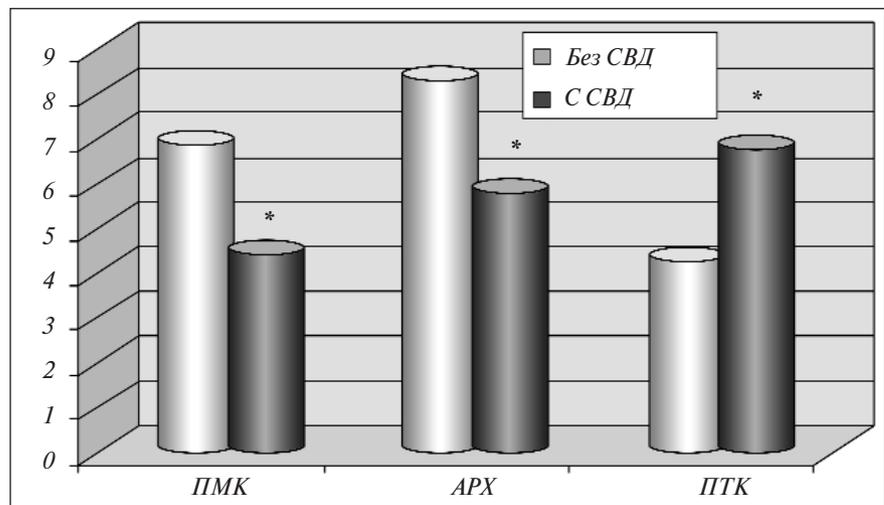


Рис. 1. Уровень РФ (в УЕ) в зависимости от наличия СВД (\* –  $p < 0,05$ )

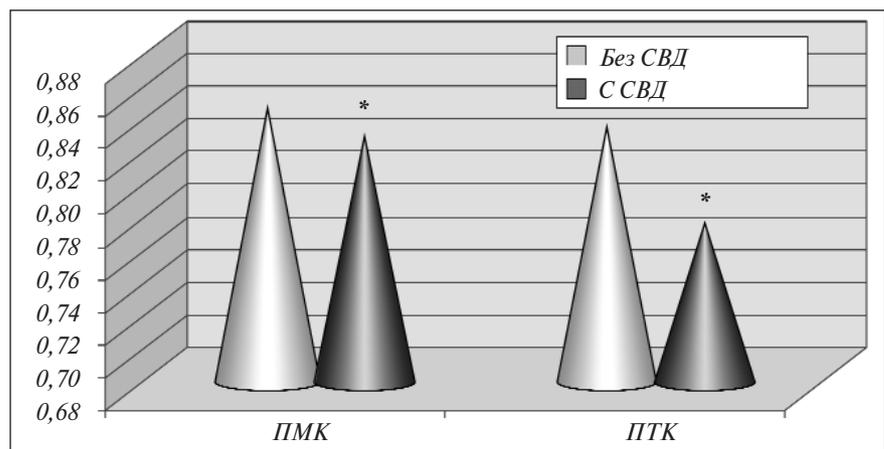


Рис. 2. Уровень БСОП (моль/л) в зависимости от наличия СВД (\* –  $p < 0,05$ )

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Проплап митрального клапана. Мед газета 2004;74:3–4.
2. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Малые аномалии сердца. Клиническая медицина 2002;1:9–15.
3. Mohty D., Orszulak T.A., Schaff H.V. et

- al. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. Circulation 2001;104(12):11–7.
4. Venugopalan P. Mitral valve prolaps. J Cardiol 2004;43(1):27–32.
5. Горохов С.С. Аномальные хорды серд-

ца и аритмический синдром у мужчин молодого возраста. В кн.: Сборник тезисов Конгресса ассоциации кардиологов стран СНГ «Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии». СПб., 2003;65.

6. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С. Эхокардиографическая оценка состояния митрального аппарата и осложнения пролабирования митрального клапана. Тер арх 1998;4:27–32.
7. Alberto G., Novi R.F., Scalabrino E. et al. Atrial fibrillation and mitral prolapse in a subject affected by Refetoff syndrome. J Minerva Cardioangiol 2002;50(2):157–60.
8. Chirachariyavej T., Wohandee P., Peonim A.V. A report case of sudden cardiac death in a young adult male from northeastern part of Thailand with mitral valve prolapse. J Med Assoc Thai 2004;87(4):446–9.
9. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. Клин ревматол 1995;4:35–9.
10. Грудкина И.В. Распространенность и причины артралгий у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца. Науч.-практич ревматол 2003;2(Прил.):2.
11. Иванова Р.Л., Расулина Л.М., Горемыкина М.В. Пролапс митрального клапана при гипермобильном синдроме. Науч.-практич ревматол 2003;2(Прил.):43.
12. Якупова С.П., Салихов И.Г., Исмагилов М.Ф. Особенности вегетативной регуляции у пациентов с ревматоидным артритом с пролапсом митрального клапана. Науч.-практич ревматол 2003;2(Прил.):117.
13. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и др. Клинико-иммунологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Науч.-практич ревматол 2003;2(Прил.):89.
14. Татаркина Н.Д., Татаркин А.А., Веревкина Л.В. и др. Характеристика клинических проявлений синдрома соединительнотканых дисплазий. В кн.: Сборник научных работ «Актуальные проблемы современной ревматологии», вып. XXII. Волгоград, 2005;145.
15. Frostegard J., Ulfgren A.K., Nyberg P. et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. Atherosclerosis 1999;145(1):33–4.
16. Крысь-Пугач А.П., Кинчая-Полищук Т.А. Остеопенический синдром и остеопороз у детей и подростков. Ортопед травматол протезир 2000;2:35–8.
17. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология 1995;35(2):55–8.
18. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб., 2000.
19. Cheng T.O. Giant left atrium associated with mitral valve prolapse. Circulation 2002;105(23):190–1.
20. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификации малых аномалий сердца у детей. Ультразвук диагност 1997;3:21–7.
21. Конев В.П., Нечаева Г.И., Новак В.Г. Клиническое значение малых аномалий сердца. В кн.: Материалы 5-го Российского симпозиума «Дисплазия соединительной ткани». Омск, 1995;32–8.
22. Клеменов А.В. Пролапс митрального клапана (клиника, осложнения, лечение). Нижегород мед журн 2002;2:87–92.
23. Мухарлямов Н.М., Норузбаева А.М., Бочкова Д.Н. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты). Тер арх 1981;1:72–7.
24. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999.
25. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. Лаб дело 1981;5:283–5.
26. Kanno A., Kazuyama Y. Immunoglobulin G antibody avidity assay for serodiagnosis of hepatitis C virus infection. J Med Virol 2002;68(2):229–33.
27. Plewa M.C. Mitral valve prolapse. J Cardiol 2004;20(5):520–4.
28. Shmerling R.H., Delbanco T.L. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. Am J Med 1991;91:528–34.
29. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 2000.
30. Gioud-Paquet M., Auvinet M., Raffin T. et al. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1987;46:65–71.
31. Glesby M.J., Pyentz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. JAMA 1989;262:523–8.

Поступила 14.09.2008

*Мнение редакционного совета по поводу статьи М.П. Смирновой и соавт. «Иммунологические показатели и обмен оксипролина у лиц с соединительноткаными дисплазиями сердца и синдромом вегетативной дисфункции».*

*В работе высказывается предположение о защитной роли некоторых аутоантител при соединительнотканых дисплазиях сердца. Тезисы авторов о возможности целенаправленного влияния на вегетативные нарушения для уменьшения иммунологических сдвигов и для уменьшения гипотетического риска развития системных заболеваний соединительной ткани представляются дискуссионными. Редакция полагает, что методический арсенал не является достаточно убедительным для доказательства высказываемых предположений, однако может быть принят для обсуждения.*