

С-реактивный белок при антифосфолипидном синдроме: связь с сердечно-сосудистой патологией

Н. В. Середавкина, Т. М. Решетняк, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Э. С. Мач, Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, М. В. Черкасова, Е. Л. Насонов
НИИР РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) у больных антифосфолипидным синдромом (АФС) в зависимости от клинико-лабораторных проявлений последнего и сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы. Обследованы 206 больных (58 с первичным АФС (ПАФС), 72 с системной красной волчанкой (СКВ) и АФС и 76 с СКВ, из которых 29 были позитивными по антикардиолипидным антителам (аКЛ) (СКВ с аФЛ) и 47 – низко позитивными и негативными по аКЛ (СКВ без аФЛ). Группу контроля составили 72 чел. без признаков аутоиммунного заболевания. Были исследованы уровни СРБ высокочувствительным иммунонефелометрическим методом, антифосфолипидные антитела (аФЛ) твердофазным иммуноферментным методом, липиды плазмы; проведены ультразвуковая с измерением толщины комплекса интимамедиа (КИМ) общих, лукович и внутренних сонных артерий, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, мониторинг ЭКГ по Холтеру.

Результаты. Сывороточный уровень вчСРБ в крови больных был значительно выше, чем в контрольной группе: 2,55 [0,71; 7,04] мг/л (от 0,15 до 39,85) против 0,68 [0,26; 1,97] мг/л (от 0,1 до 9,61) ($p < 0,001$). Наиболее высокая концентрация вчСРБ отмечалась в группе СКВ с АФС ($p = 0,02$). Уровень вчСРБ у больных ПАФС с сочетанными или только артериальными тромбозами в анамнезе был достоверно выше по сравнению с таковым у пациентов СКВ и АФС с той же локализацией тромбозов. Концентрация вчСРБ менее 3 мг/л коррелировала с длительностью посттромботического периода у больных ПАФС. Уровень вчСРБ также коррелировал с концентрацией триглицеридов, индексом массы тела, суммарным коронарным риском и толщиной КИМ магистральных артерий.

Заключение. У больных АФС повышение вчСРБ ассоциировалось с развитием сочетанных и артериальных тромбозов, а также с традиционными факторами риска атеросклероза.

Ключевые слова: С – реактивный белок, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, тромбоз, атеросклероз

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови является наиболее чувствительным показателем интенсивности воспаления и сопутствующего повреждения (некроза) ткани [1]. В последние годы повышение концентрации СРБ, определяемого с использованием высокочувствительных методов (вчСРБ), было отнесено к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклеротических осложнений [2,3]. Содержание вчСРБ в сыворотках здоровых лиц составляет 0,1 – 3,0 мг/л (0,9 – 25 нМ). Для стратификации риска развития сосудистых осложнений уровень вчСРБ принято подразделять на низкий (менее 1 мг/л), умеренный (от 1 до 3 мг/л) и высокий – более 3 мг/л.

Концентрация вчСРБ более 10 мг/л соответствует очень высокому сердечно-сосудистому риску [2].

В механизмах окклюзии сосудов при антифосфолипидном синдроме (АФС) обсуждается роль атеросклероза, а также участие антифосфолипидных антител (аФЛ) в атеротромбозе [4]. Вызывая активацию эндотелиальных клеток и моноцитов (источников провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1 и ИЛ 6), аФЛ могут начать воспалительный каскад на гемодинамически уязвимых участках (в местах бифуркации) артерий, тем самым индуцируя начальный этап атеросклеротического процесса [5 – 8]. Несмотря на отсутствие гистологических признаков воспаления при АФС, в крови пациентов с АФС отмечено повышение уровней острофазовых показателей, таких как вчСРБ, фибриноген и др. [7 – 9].

При АФС распространенность традиционных факторов риска атеросклероза (гиперлипидемия, диабет, курение, ожирение, артериальная гипертензия, менопауза, малоподвижный образ жизни) не отличается от отмечаемой в здоровой популяции [10]. Однако ускоренный атеросклероз при АФС возможен при взаимодействии традиционных и нетрадиционных из моральных факторов риска, таких как ФНО α , ИЛ 6, клеточные молекулы адгезии, фибриноген, костимуляторный комплекс CD40/CD40-лиганд, некоторые аФЛ, антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности, гомоцистеин, СРБ и т. д. [11].

Результаты изучения наличия атеросклероза при АФС, а также участия аФЛ в развитии атеротромбоза достаточно противоречивы, и дискуссия по этому вопросу не прекращается, т. к. теория проатерогенного действия аФЛ поддерживается одними авторами [12,13] и опровергается другими [14,15].

Большинство исследований касается анализа взаимосвязи классических факторов риска атеросклероза, его клинических и субклинических проявлений с наличием аФЛ в крови. S. M. Toloza и соавт. [12] в течение 6 лет наблюдали 546 больных СКВ и показали, что аФЛ являются предикторами раннего развития атеросклероза. В другом проспективном исследовании A. Dogia и соавт. [14] не выявили взаимосвязи между аФЛ в целом, антителами к кардиолипину (аКЛ), антител к β 2-гликопротеину 1 (β 2ГП1) и волчаночным антикоагулянтом (ВА) в отдельности и развитием атеросклероза у пациентов с СКВ. Напротив, по данным M. J. Roman и соавт. [15], у больных СКВ с атеросклеротическими бляшками (АТБ) аКЛ встречались достоверно реже по сравнению с пациентами без АТБ.

Исследования вЧСРБ у пациентов с АФС немногочисленны. P. R. J. Ames и соавт. [16] выявили более высокий уровень вЧСРБ у больных с первичным АФС (ПАФС) по сравнению с группой контроля; повышение вЧСРБ ассоциировалось с наличием артериальных (но не венозных) и рецидивирующих (но не однократных) тромбозов ($p < 0,05$ во всех случаях). В противоположность этим данным, в работе M. Vescevic и соавт. [17] было показано, что концентрация вЧСРБ у пациентов с ПАФС была в 3,5 раза ниже, чем у больных СКВ с АФС ($p < 0,0001$), и сопоставима с таковой в группе контроля ($p > 0,05$). Авторы пришли к выводу, что всем больным АФС и СКВ показано скрининговое исследование вЧСРБ для выявления пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, а больным ПАФС — также для идентификации лиц с высокой вероятностью развития СКВ.

Несмотря на имеющиеся работы по вЧСРБ, детального исследования вЧСРБ при кардиоваскулярной патологии, связываемой АФС, в сопоставлении с гиперпродукцией аФЛ не проводилось.

Цель: оценить концентрацию вЧСРБ у больных АФС в зависимости от клинико-лабораторных проявлений последнего и кардиоваскулярной патологии.

Материал и методы

В исследование включено 206 больных (57 муж. 149 жен.) в возрасте 35,9 (от 16 до 59) лет: 58 (28%) из них — с ПАФС и 148 (72%) с СКВ. Критериями включения были достоверность диагнозов АФС и СКВ и возраст больных от 18 до 55 лет; критериями исключения — наличие сопутствующей инфекции, терминальные стадии почечной, печеночной и сердечной недостаточности. Диагноз АФС верифицировался согласно Международным диагностическим критериям АФС [18]. На момент включения в исследование 12 пациентов с АФС были аФЛ-негативны, но у всех ранее выявлялись высокие уровни аКЛ (документированные в медицинской карте) и клинические проявления достоверного АФС. СКВ диагностировалась по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) [19].

Группу контроля составили 72 сотрудника НИИР РАМН без признаков аутоиммунных заболеваний, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами.

Больные были разделены на 4 группы: 1-я включала 58 пациентов ПАФС, 2-я — 72 пациента с СКВ и АФС (СКВ+АФС), 3-я (СКВ с аФЛ) — 29 больных СКВ с уровнем аКЛ выше 40 GPL без признаков АФС и 4-я группа (СКВ без аФЛ) — 47 больных СКВ с низкими или отрицательными значениями аКЛ. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Группы больных были сопоставимы по возрасту, но длительность болезни и длительность наблюдения была выше в группе больных СКВ+АФС. Основная часть больных (88 из 148 (59%) чел.) имели хроническое течение СКВ. В группе больных СКВ+АФС преобладали пациенты с I степенью активности заболевания. При оценке в баллах по шкале SLEDAI 2K группы больных были сопоставимы.

У 117 (57%) из 206 пациентов были зарегистрированы тромбозы различной локализации, которые достоверно чаще встречались при АФС. У 33 (16%) больных в анамнезе имелись артериальные и венозные тромбозы (АТ+ВТ), у 52 (25%) — только венозные (ВТ), у 32 (15,5%) — только артериальные (АТ) тромбозы и у 89 пациентов тромбозов не было. У 12 из 89 больных без тромбозов отмечались рецидивирующие потери плода в рамках АФС. Таким образом, без тромбозов (БТ) в нашем исследовании было 77 пациентов, которые явились группой сравнения для пациентов с тромбозами.

Все больные были оценены на наличие факторов риска и традиционных кардиоваскулярных факторов риска: артериальной гипертензии, избыточной массы тела по значению индекса массы тела, дислипидемии, курения, сахарного диабета, наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям [20,21]. Для определения суммарного коронарного риска (СКР) был использован алгоритм, рекомендованный ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ [23]. В соответствии с этим алгоритмом, все пациенты с ишемической болезнью сердца

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Параметры	ПАФС n=58	СКВ+АФС n=72	СКВ с аФЛ n=29	СКВ без аФЛ n=47	p		
Возраст, годы, Me [25;75%]	34 [29;44]	38 [30;46]	32 [24; 43]	29 [22; 44]	Нд		
Женщины : Мужчины, n	38 : 20	55 : 17	21 : 8	34 : 13	Нд : Нд		
Длительность болезни, годы Me [25;75%]	7,5 [4;13]	17,5 [9; 24,5]	5,0 [1,0; 11,0]	4,2 [1,2; 11,3]	<0,001		
Длительность наблюдения, годы Me [25;75%]	0,2 [0,1; 2]	4,5 [0,3; 14]	0,1 [0,1; 1,0]	0,1 [0,1; 3,0]	<0,001		
Течение СКВ по началу, n (%)	Острое	-	12 (17%)	7 (24%)	10 (21%)	Нд	
	Подострое	-	11 (15%)	8 (28%)	12 (26%)	Нд	
	Хроническое	-	49 (68%)	14 (48%)	25 (53%)	Нд	
	по В. А. I ст	-	37 (51%)	6 (21%)	10 (21%)	0,04	
	Насоновой II ст	-	22 (31%)	14 (48%)	21 (45%)	Нд	
	n (%) III ст	-	13 (18%)	9 (31%)	16 (34%)	Нд	
	SLEDAI 2К (баллы) Me [25;75%]	-	6,5 [2,0; 14,0]	10 [6,0; 16,0]	8,0 [4,0; 20,0]	Нд	
Активность СКВ	Число больных с тромбозами, n (%)	АТ+ВТ	15 (26%)	18 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001
	АТ	11 (19%)	19 (26%)	0 (0%)	2 (4%)	0,005	
	ВТ	25 (43%)	24 (33%)	1 (3%)	2 (4%)	0,001	
	БТ	7 (12%)	11 (16%)	28 (97%)	43 (91%)	0,001	
Суммарный коронарный риск, n (%)	Низкий	46 (79%)	46 (63%)	23 (80%)	34 (71%)	Нд	
	Умеренный	5 (9%)	5 (7%)	3 (10%)	1 (2%)	Нд	
	Высокий	7 (12%)	21 (30%)	3 (10%)	12 (26%)	Нд	

Примечание: Me [25;75%] – медиана [интерквартильный размах], АФС – антифосфолипидный синдром, ПАФС – первичный АФС, СКВ – системная красная волчанка, аФЛ – антифосфолипидные антитела, АТ+ВТ – тромбозы сочетанной локализации, АТ- артериальные тромбозы, ВТ – венозные тромбозы, БТ – без тромбозов

(ИБС), инфарктом миокарда (ИМ) и/или острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе автоматически включаются в группу высокого СКР. Но учитывая, что в данном исследовании все случаи ОНМК и ИМ были обусловлены тромбозами в рамках АФС, а не атеросклерозом (за исключением 1 случая ИМ у пациентки с СКВ), величина СКР у данных пациентов рассчитывалась без учета факта перенесенных ИМ и/или ОНМК. Таким образом, из 206 пациентов высокий СКР был зарегистрирован у 43 (21%) больных, средний – у 14 (7%) и низкий – у 149 (72%) пациентов (табл. 1). В группе контроля высокий СКР был выявлен у 7/89 (8%) доноров, средний и низкий – у 11/89 (12%) и 71/89 (80%) соответственно. Высокий СКР достоверно чаще встречался в группах больных СКВ+АФС (30%) и СКВ без аФЛ (26%) по сравнению с группами ПАФС (12%), СКВ с аФЛ (10%) и контрольной (8%) ($\chi^2=17,19$, $p=0,002$). Число лиц со средним и низким СКР во всех группах было одинаковым.

У всех больных был определен липидный спектр крови, исследовались уровни общего холестерина (ОХс), холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Расчет уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) проводился по формуле Фридрихвальда: $Хс ЛПНП = ОХс - ТГ/2,2 - Хс ЛПВП$ [23]. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле Климова $ИА = (ОХс - Хс ЛПВП) / Хс ЛПВП$.

Исследование аФЛ включало определение аКЛ, аβ2ГП1 и ВА. Определение аКЛ проводилось твер-

дофазным иммуноферментным методом, описанным ранее [24]. У 158 из 206 пациентов были исследованы аβ2ГП1 методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем («Orgentec», Германия), согласно инструкции фирмы-изготовителя. Верхняя граница нормы для аКЛ и аβ2ГП1 составляла 23 GPL для IgG-аКЛ, 26 MPL – для IgM-аКЛ и – 9 Ед/мл для IgG и IgM аβ2ГП1, соответственно. Исследование ВА проводилось у 74 больных на автоматическом коагулометре «Systemx SA-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 «BENRING», Германия. До проведения исследования сыворотки хранились при температуре -70°С.

Кроме общепринятого обследования, всем пациентам проводились следующие исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, ЭКГ-мониторирование по Холтеру, пробы с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) периферических сосудов (общих и внутренних сонных, бедренных и подколенных артерий, вен нижних конечностей). УЗДГ сонных и бедренных артерий была выполнена в режиме реального времени с использованием линейного датчика с высокой разрешающей способностью и частотой излучения 10-16 МГц на аппарате Voluson 730 Expert, Австрия.

Определялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий в мм в трех точках (общая сонная артерия, на расстоянии 1 см краниальнее от начальной части луковицы сонной артерии и внутренняя сонная артерия), рассчитывались среднее и максимальное значения толщины КИМ. Наличие атеросклеротического поражения подтверждалось при выявлении атеросклеротических бляшек (АТБ) (при КИМ >1,2 мм) [25,26].

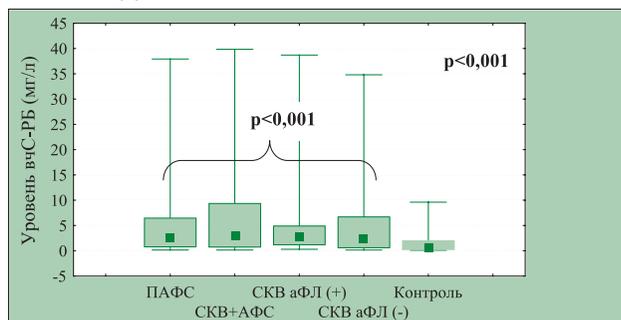
Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6,0, Biostat. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал [95%ДИ] оценивались в программе Epiinfo.

Результаты

Уровень вчСРБ в крови объединенной группы больных был достоверно выше, чем в контрольной группе: 2,55 [0,71; 7,04] мг/л (от 0,15 до 39,85) против 0,68 [0,26; 1,97] мг/л (от 0,1 до 9,61) ($p < 0,001$) (рис. 1). Концентрация вчСРБ у пациентов с СКВ+АФС составляла 2,94 [0,75; 9,36] мг/л и была достоверно выше по сравнению с величиной вчСРБ в группах больных ПАФС (2,62 [0,79; 6,45] мг/л), СКВ с аФЛ (2,64 [1,2; 4,9] мг/л), СКВ без аФЛ (2,25 [0,6; 6,7] мг/л) и контрольной (0,68 [0,26; 1,97] мг/л) ($p < 0,001$).

Рисунок 1

КОНЦЕНТРАЦИЯ вчСРБ В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И КОНТРОЛЬНОЙ



У большинства пациентов (173 из 206 (84%)) уровень вчСРБ был ниже 10 мг/л. При этом концентрация вчСРБ менее 1 мг/л была выявлена у 65 (32%) больных, от 1 до 3 мг/л – у 49 (24%) и более 3 мг/л – у 59 (29%) пациентов. У 33 (16%) пациентов было зарегистрировано повышение уровня вчСРБ выше 10 мг/л.

Уровень вчСРБ менее 1 мг/л чаще определяется в группе контроля (57%) по сравнению с группами больных (табл. 2). Наибольшее число пациентов с уровнем вчСРБ от 1 до 3 мг/л были зарегистрированы в группе больных СКВ с аФЛ – у 38%. Концентрация вчСРБ более 3 мг/л встречалась примерно с одинаковой частотой во всех группах больных: от 26% до 33%.

Уровень вчСРБ выше 10 мг/л, соответствующий очень высокому коронарному риску, обнаружен у 33 из 206 пациентов: у 10% (6/58) больных с ПАФС, у 24% (17/72) – с СКВ+АФС, у 7% (2/29) – с СКВ

с аФЛ и 17% (8/47) – с СКВ без аФЛ. В группе контроля повышения концентрации вчСРБ ≥ 10 мг/л выявлено не было ни в одном случае. Уровень вчСРБ от 1 до 10 мг/л был зарегистрирован у 75% больных СКВ и 69% – ПАФС.

Анализ частоты повышения вчСРБ не выявил статистических различий в зависимости от локализации тромбоза (табл. 2). Однако у больных ПАФС с сочетанными и только АТ уровень вчСРБ был достоверно выше по сравнению с таковым у больных СКВ+АФС с такой же локализацией тромбозов: (4,08 [1,91; 9,39] и 3,8 [1,11; 7,04] мг/л против 2,02 [0,49; 6,77] и 1,84 [0,41; 18,39] мг/л, соответственно) ($p < 0,05$). При выделении пациентов с уровнем вчСРБ менее 3 мг/л отмечена его прямая корреляция с длительностью посттромботического периода ($r = 0,65$, $p = 0,02$) в группе больных ПАФС, независимо от локализации тромба. В целом, не было выявлено взаимосвязи между концентрацией вчСРБ и уровнями и типами аФЛ, в то же время была установлена отрицательная корреляция между уровнями вчСРБ и IgG- $\alpha\beta 2$ ГП1 ($r = -0,34$, $p = 0,02$) у пациентов с ВТ.

Частота повышения вчСРБ при разных степенях активности СКВ была примерно одинаковой: 79% (30/38) больных СКВ с III степенью активности имели повышение вчСРБ (более 1 мг/л), сходный процент отмечался и при низкой активности заболевания (72%). Наличие волчаночного нефрита не ассоциировалось с повышением вчСРБ.

Повышение вчСРБ > 1 мг/л чаще выявлялось у пациентов с высоким СКР (у 37/43 (86%) больных), чем у больных со средним и низким значениями СКР (11/14 (79%) и 93/149 (62%) пациентов, соответственно) ($\chi^2 = 9,34$, $p = 0,01$). Концентрация вчСРБ слабо коррелировала с СКР ($r = 0,15$, $p = 0,03$), возрастом ($r = 0,19$, $p < 0,01$), индексом массы тела ($r = 0,17$, $p < 0,01$) и уровнем триглицеридов ($r = 0,26$, $p < 0,001$), а также со средним значением КИМ магистральных артерий ($r = 0,23$, $p < 0,01$).

АТБ выявлялись у 25 из 206 (12%) больных. Не было выявлено взаимосвязи между частотой повышения вчСРБ и наличием АТБ.

У 15 (8%) из 206 пациентов в анамнезе был ИМ, концентрация вчСРБ у них оказалась выше, чем у лиц без ИМ: 5,08 [1,09; 9,39] мг/л против 0,82 [0,4; 4,52] мг/л ($p = 0,048$). Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе было зарегистрировано у 47 из 206 (23%) больных. Уровень вчСРБ у пациентов с ОНМК не отличался по сравнению с пациентами без ОНМК: 2,17 [0,79; 6,77] мг/л против 0,82 [0,40; 4,52] мг/л ($p > 0,05$).

Артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у 113 (55%) из 206 больных: у 30 (52%) в группе ПАФС, у 49 (68%) в группе СКВ+АФС, у 9 (31%) в группе СКВ с аФЛ и у 25 (53%) в группе СКВ без аФЛ. Концентрация вчСРБ в общей группе больных с АГ составила 2,6 [0,8; 5,3] мг/л и не отличалась от уровня вчСРБ у пациентов без АГ ($p > 0,05$).

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ВЧСРБ.

Показатели		вчСРБ меньше 1 мг/л	вчСРБ от 1 до 3 мг/л	вчСРБ от 3 до 10 мг/л	вчСРБ больше 10 мг/л		
		п (%)	п (%)	п (%)	п (%)		
ПАФС, n=58		17 (29)	16 (28)	19 (33)	6 (10)		
СКВ + АФС, n=72		23 (32)	13 (18)	19 (26)	17 (24)		
СКВ с аФЛ, n=29		7 (24)	11 (38)	9 (31)	2 (7)		
СКВ без аФЛ, n=47		18 (38)	9 (19)	12 (26)	8 (17)		
Контрольная группа, n=72 **		41 (57)	21 (29)	10 (14)	0		
АФС (первичный и вторичный), n=130		40 (31)	29 (22)	39 (30)	22 (17)		
Наличие тромбоза n=117		34 (29)	26 (22)	35 (30)	22 (19)		
Тромбозы п (%)	Локализация	АТ n=32	9 (28)	8 (25)	7 (22)	8 (25)	
		ВТ n=52	16 (31)	11 (21)	16 (31)	9 (17)	
		АТ+ВТ n=33	9 (28)	7 (21)	12 (36)	5 (15)	
		СПП n=48	21 (44)	16 (33)	13 (27)	8 (16)	
		Тромбозов нет n=77	30 (39)	18 (23)	19 (25)	10 (13)	
СКВ без АФС, n=76		19 (25)	20 (26)	21 (28)	10 (13)		
СКВ без тромбозов, n=74**		27 (36)	18 (24)	19 (26)	10 (14)		
СКВ (с и без АФС), n=148		48 (33)	33 (22)	40 (27)	27 (18)		
Активность СКВ	В. А. Насоновой	по I ст n=53	15 (28)	14 (26)	16 (30)	8 (16)	
		II ст n=57	25 (44)	8 (14)	13 (23)	11 (19)	
		III ст n=38	8 (21)	11 (29)	11 (29)	8 (21)	
		SLEDAI 2K баллы	До 6 n=54	22 (41)	12 (22)	15 (28)	5 (9)
			От 6 до 12 n=36	11 (31)	9 (25)	8 (22)	8 (22)
			Больше 12 n=58	15 (26)	12 (21)	17 (29)	14 (24)
		Суммарный коронарный риск	Низкий n=149**	56 (38)	36 (24)	36 (24)	21 (14)
Умеренный n=14**	3 (21)		1 (7)	9 (65)	1 (7)		
Высокий n=43	6 (14)		12 (28)	14 (33)	11 (25)		

Примечание: вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, Ме [25;75%] – медиана [интерквартильный размах], АФС – антифосфолипидный синдром, ПАФС – первичный АФС, СКВ – системная красная волчанка, аФЛ – антифосфолипидные антитела, БТ – без тромбозов, АТ – артериальные тромбозы, ВТ – венозные тромбозы, А+ВТ – тромбозы сочетанной локализации, СПП – синдром потери плода

** – $p < 0,05$ – при сравнении групп с уровнем вчСРБ < 10 мг/л

Таким образом, анализ уровня вчСРБ выявил его достоверное повышение в общей группе обследованных больных по сравнению с контролем. У пациентов с СКВ+АФС концентрация вчСРБ была достоверно выше, чем у больных других групп.

У пациентов с ПАФС с сочетанными и АТ уровень вчСРБ был достоверно выше по сравнению с концентрацией вчСРБ у больных СКВ+АФС с такой же локализацией тромбозов. Уровень вчСРБ коррелировал с длительностью посттромботического периода в группе больных ПАФС независимо от локализации тромба.

Отсутствовала взаимосвязь между вчСРБ и уровнями и типами аФЛ, в то же время была установлена отрицательная корреляция между уровнями вчСРБ и IgG- $\alpha\beta 2$ ГП1 у пациентов с ВТ.

У больных с высоким СКР повышение вчСРБ встречалось чаще, чем у пациентов со средним и низким СКР. Уровень вчСРБ коррелировал с таки-

ми факторами риска атеросклероза, как возраст, дислипидемия и избыточная масса тела, а также со средней толщиной КИМ магистральных артерий и суммарным коронарным риском.

Обсуждение

ВчСРБ – один из наиболее чувствительных маркеров, отражающих активность таких ревматических заболеваний, как ревматоидный артрит, васкулиты, а также присутствующих при других хронических заболеваниях, например, амилоидозе [1]. По данным ряда авторов, при СКВ уровень вчСРБ не зависит от степени активности заболевания и находится в пределах нормы или чуть выше, а повышенные концентрации вчСРБ может свидетельствовать о наличии сопутствующей инфекции [27 – 29].

Исследования показали, что СРБ является предиктором развития сердечно-сосудистых нарушений у условно здоровых людей. Небольшое увеличе-

ние концентрации вчСРБ отражает субклиническое «low grade» воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом, и может предсказать такие сердечно-сосудистые катастрофы, как ИМ, внезапная смерть, ОНМК, болезнь периферических артерий [30]. Р. М. Ridker и соавт. [31] в исследовании Women's Health Study показали, что ценность вчСРБ в прогнозировании кардиоваскулярной болезни (КВБ) сопоставима с ценностью 10-летнего СКР по Фрамингемской шкале. В настоящее время уровень вчСРБ рассматривается как тест для оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза, а также риска рецидива атеротромбоза [4,32,33]. Как предиктор КВБ повышение концентрации вчСРБ также было отмечено при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа, АГ, а также синдроме ночного апноэ [34 – 36].

В последние годы опубликованы работы, в которых проводились исследования уровня вчСРБ у пациентов с АФС или аФЛ, однако только некоторые авторы анализировали связь между воспалением и тромбозом в рамках АФС. Наши результаты выявили достоверное повышение уровня вчСРБ у больных с АФС, а также СКВ независимо от наличия аФЛ по сравнению с контрольной группой. В то же время в группе больных СКВ+АФС концентрация вчСРБ была достоверно выше по сравнению с больными ПАФС и СКВ без АФС.

Литературные данные по исследованию концентрации вчСРБ при АФС (аФЛ) суммированы в табл. 3.

Н. Г. Ключвина и соавт. [37] и А. Е. Ильина и соавт. [39], обследовав пациентов мужского пола с СКВ и АФС (44 и 62 соответственно), отметили роль вчСРБ как маркера риска возникновения и рецидива атеротромбоза. Нами выявлено повышение концентрации вчСРБ только в группе больных ПАФС с наличием в анамнезе сочетанных или только АТ по сравнению с пациентами с СКВ+АФС и тромбозами той же локализации. В целом, уровень вчСРБ у обследованных больных не ассоциировался ни с фактом наличия тромбоза, ни с его локализацией. Кроме того, нами получена прямая корреляция значений вчСРБ с длительностью посттромботического периода у больных ПАФС. Возможно, подобные результаты, как наши, так и полученные другими авторами, могут отражать выбор времени измерения маркеров воспаления в зависимости от длительности периода после тромбоза (посттромботического периода).

В исследовании Е. Svenungsson и соавт. [38], включавшем 52 пациента с СКВ, 26 из которых имели кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) и 19 были аФЛ позитивными, выявили ассоциацию между повышенным уровнем вчСРБ и КВЗ. Не было отмечено связи между аФЛ и КВЗ. Ассоциации между уровнями аФЛ и вчСРБ у этих больных при наличии АТБ в сосудах исследованы не были. По

данным S. Jiménez и соавт. [41], которые проанализировали 95 больных (54 – с СКВ, 16 – с СКВ+АФС, 24 – с ПАФС) и 40 здоровых женщин, после стратификации групп по факторам риска уровни вчСРБ в группах без факторов риска атеросклероза не различались. Пациенты с АТБ имели более высокие уровни вчСРБ по сравнению с пациентами без АТБ. В этом исследовании не проводился анализ связи величины вчСРБ в зависимости от АФС и аФЛ. В нашем исследовании повышенный уровень вчСРБ также ассоциировался с факторами риска атеросклероза: у пациентов с высоким СКР повышение вчСРБ встречалось чаще, чем у больных со средним и низким ($\chi^2 = 9,34$, $p = 0,01$), однако взаимосвязи между уровнем вчСРБ и наличием АТБ выявлено не было.

Обращает на себя внимание исследование Т. Sailer и соавт. [40]. Авторы предположили, что субклиническое воспаление в стенке сосуда способствует развитию тромбозов у пациентов с позитивным ВА. ВчСРБ, фибриноген и фактор VIII были исследованы у 65 больных: у 38 пациентов с ВА и тромбозами в анамнезе, у 27 пациентов с ВА без тромбозов. Группу контроля составили 33 здоровых доноров, негативных по ВА. Уровни всех трех полученных показателей были достоверно выше в обеих группах с ВА по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При коррекции различий по возрасту, индексу массы тела, курению и группе крови (для фактора VIII), а также аутоиммунному фону (при исключении из исследования пациентов с СКВ), различия между группами с ВА и контрольной группой оставались достоверными, кроме фибриногена, уровень которого был сопоставимым у пациентов без тромбоза и в группе контроля. Нужно отметить, что в группе с тромбозами заборы крови и исследование маркеров воспаления проводились в разные промежутки посттромботического периода, в связи с чем возникает вопрос, какой маркер является наиболее важным и в какой период. Формирование тромба и развитие тромбоза могут сопровождаться изменением уровней аФЛ и воспалительных медиаторов, активацией компонентов системы комплемента, по аналогии с ИМ, биохимические признаки которого непродолжительны, а клинические проявления сохраняются годами. Представляется, что своевременное измерение биомаркеров тромбоза и воспаления – необходимое условие для изучения взаимодействия между воспалением и формированием тромба при АФС [43] и для выработки профилактических мер по отношению и к тромбозу, и к атеросклерозу. В нашей работе исследование вчСРБ и аФЛ также выполнялось в разные промежутки посттромботического периода, при этом была выявлена отрицательная корреляция между уровнями вчСРБ и IgG-аβ2ГП1 у пациентов с ВТ. Однако в целом взаимосвязи между вчСРБ и уровнями и типами аФЛ обнаружено не было.

Таблица 3

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ УРОВНЯ вЧСРБ ПРИ АФС ИЛИ СКВ С АФЛ							
Исследователи	Год проведения исследования	Число больных			Результаты		
Клюквина Н. Г., Баранов Е. Л. и соавт. [37]	1997	44 пациента мужского пола с СКВ			При СКВ увеличение концентрации вЧСРБ коррелировало с развитием тромботических осложнений ($p < 0,05$), в первую очередь, артериальных тромбозов ($p < 0,001$), в рамках АФС, а также с увеличением концентрации IgG аКЛ		
Svenungsson E., Jensen-Urstad K. et al [38]	2001	52 пациентки с СКВ (26 с КВЗ и 26 без КВЗ)	26 здоровых женщин	19 с аФЛ	33 без аФЛ	Повышенный уровень вЧСРБ ассоциировался с наличием КВЗ ($p = 0,05$), аФЛ не ассоциировались с наличием КВЗ. Исследование связи между аФЛ и С-РБ не проводилось	
Doria A., Shoenfeld Y. et al. [14]	2003	78 пациентов с СКВ М:Ж 11:67			42 с аФЛ	36 без аФЛ	Не было выявлено ассоциаций между уровнями вЧСРБ, антифосфолипидных антител и признаками атеросклероза
Ильина А. Е., Насонов Е. Л. и соавт. [39]	2005	62 пациента мужского пола с СКВ			19 – с АФС	43 – без АФС	Выявлена достоверная корреляция между уровнем вЧСРБ и толщиной КИМ у пациентов СКВ вне зависимости от АФС ($p < 0,05$). Больные с атеросклерозом имели более высокие уровни IgG аКЛ, хотя различия не были статистически значимыми.
Sailer T., Vormittag R. et al [40]	2005	38 пациентов с позитивным ВА и тромбозами в анамнезе	27 пациентов с позитивным ВА без тромбозов в анамнезе	33 здоровых доноров		Уровень вЧСРБ был достоверно выше у пациентов с тромбозами против группы контроля и пациентов без тромбозов. При исключения факторов риска тромбоза уровень СРБ был выше в группах с ВА по сравнению с контролем ($p < 0,05$), но не различался в зависимости наличия или отсутствия тромбозов.	
Jiménez S., García-Criado M. A. et al [41]	2005	54 пациента с СКВ	16 пациентов с СКВ и АФС	25 пациентов с ПАФС	40 здоровых женщин	При исключении традиционных факторов риска атеросклероза (таких как возраст, гиперлипидемия, избыточный вес и т. д.) концентрация вЧСРБ во всех 4-х группах не различалась. Пациенты с атеросклеротической бляшкой имели более высокие уровни вЧСРБ, чем пациенты без бляшки; исследование вЧСРБ в зависимости от АФС и аФЛ не проводилось.	
Ames P. R. J., Tommasino B., et al [42]	2007	20 пациентов с ПАФС М:Ж 14:6	24 пациента с наследственной ТФ М:Ж 16:8	30 здоровых доноров М:Ж 10:20		Уровень С-РБ был выше в группе ПАФС, по сравнению с группами контроля и тромбофилии. При ПАФС повышение вЧСРБ ассоциировалось с артериальными, но не с венозными тромбозами ($p = 0,02$), а также с множественными тромбозами, но не с однократным ($p = 0,02$). Уровень вЧСРБ коррелировал с IgG-аКЛ.	

Примечание: АФС- антифосфолипидный синдром, ПАФС -первичный АФС, ТФ -тромбофилия, СКВ-системная красная волчанка, аФЛ – антифосфолипидные антитела, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, аКЛ –антикардиолипиновые антитела, ВА-волчаночный антикоагулянт, КВЗ- кардиоваскулярные заболевания, М- пациенты мужского пола, Ж –пациенты женского пола.

Р. R. J. Ames и соавт. [42] оценили острофазовые показатели при ПАФС в зависимости от локализации тромбоза и в сравнении с пациентами с генетическими тромбофилиями. Авторы исследовали

концентрацию вЧСРБ и фибриногена у 20 пациентов с ПАФС, 24 пациентов с наследственной тромбофилией (16 – с гетерозиготной мутацией *Leiden*, 4 – с дефицитом протеина С и 4- с дефицитом про-

теина S) и у 30 доноров группы контроля. 16 из 20 больных с ПАФС были позитивны по ВА. Уровень вчСРБ был выше в группе ПАФС по сравнению с группами контроля и тромбофилией. При ПАФС повышение вчСРБ ассоциировалось с АТ, но не с ВТ ($p=0,02$), а также с рецидивирующими тромбозами, но не с однократным эпизодом ($p=0,02$). Уровень вчСРБ коррелировал с IgG-аКЛ и фибриногеном. Используя в качестве группы сравнения пациентов с наследственной тромбофилией (а не группу с положительным ВА без тромбозов), P. R. J. Ames и соавт. пришли к такому же выводу, что и T. Sailer и соавт. [40], о возможности существования

«low grade» воспаления при АФС. Наши данные о повышении вчСРБ в группах обследованных больных по сравнению с контролем также согласуются с мнением о существовании «low grade» воспаления как при СКВ, так и при АФС.

Дальнейшее изучение взаимосвязей субклинического воспаления, аФЛ и тромбообразования при АФС позволит определить их значение в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов и разработать новые подходы к профилактике и лечению как атеросклероза, так и тромбоза у больных СКВ и АФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pepys M. B., Baltz M. L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv. Immunol.*, 1983, 34, 141-212
2. Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003, 107, 363-69
3. Насонов Е. Л., Панюкова Е. Н., Александрова Е. Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*, 2002, 7, 53-9
4. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М: Лумтера, 2004, 379
5. Hunt B. J. The endothelium in atherogenesis. *Lupus*, 2000, 9, 189-93
6. Meroni P. L. Endothelial cell perturbation by antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus, The 8th International Congress on SLE*, 2007, 16, 17-9
7. 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
8. Pierangeli S. S., Harris E. N. Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anti-cardiolipin antibodies and endothelial cells. *Lupus*, 2003, 12(7), 539-45
9. Amigo M. C., Carcia-Torres R. Morphology of vascular, renal, and heart lesions in the antiphospholipid syndrome: relationship to pathogenesis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2000, 2 (3), 262-70
10. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*, 2005, 112, 3337-47
11. Szekanecz Z., Shoenfeld Y. Lupus and cardiovascular disease: the facts. *Lupus*, 2006, 15, 3-10
12. Toloza S. M., Uribe A. G., McGwin G. Jr. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 3947-57
13. Baron M. A., Khamashta M. A., Hughes G. S. et al. Prevalence of an abnormal ankle-brachial index in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 144-6
14. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohorts of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 1071-7
15. Roman M. J., Salmon J. E., Spobel R. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2399-406
16. Ames P. R. J., Tommasino C., Brancaccio V. et al. C-Reactive protein in primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 2007, 34 (3), 650-1
17. Becarevic M., Majkic-Singh N. High-sensitivity C-reactive protein: discriminator between patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Clin. Biochem.*, 2008, 41 (18), 1449-53
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. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40 (9), 1725
20. De Leeuw K., Freire B., Smit A. J. et al. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2006, 15, 675-82
21. Sherer Y., Shoenfeld Y. Atherosclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61 (2), 97-9
22. Перова Н. В. Суммарный коронарный риск ИБС и показания к лечению гиперхолестеринемии (применение европейских рекомендаций 1994г. к российским условиям). *Кардиология*, 1996, 3, 47-53
23. Barter P., Brewer B., Brown G. et al. Pocket guide to prevention of coronary heart disease. Downloaded from www.chd-taskforce.com in January 2003
24. 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
25. Ianuzzi A., Michele M. D., Panico S. et al. Radical-

- Trapping Activity, Blood Pressure and Carotid Enlargement in women. Hypertension, 2003, 41, 289-96*
26. Kazmierski R., Watala C., Lukasik M. et al. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria. *J. Neuroimaging, 2004, 14 (3), 258 – 64*
 27. Александрова А. Е., Новиков А. А., Решетняк Т. М. и соавт. Клинико-иммунологическая оценка высокочувствительного метода определения С-реактивного белка при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практич. ревматол., 2007, 1, 9-15*
 28. Pepys M. B., Lanham J. G., De Beer F. C. C-reactive protein in SLE. *Clin. Reum. Dis., 1982, 8, 91-103*
 29. Barnes E. V., Narain S., Naranjo A. et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus, 2005, 14, 576 – 82*
 30. Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation, 2003, 107, 363–9*
 31. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med., 2000, 342, 836–43*
 32. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease-application to clinical and public health practice. *Circulation, 2003, 107, 499–511*
 33. Jialal I., Devaraj S., Venugopol S. K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension, 2004, 44 (1), 6-11*
 34. Jialal I., Devaraj S. Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol., 2003, 91, 200–2*
 35. Shamsuzzaman A. S., Winnicki M., Lanfranchi P. et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation, 2002, 105, 2462–4*
 36. Ridker P. M., Buring J. E., Cook N. R. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation, 2003, 107, 391–7*
 37. Клюквина Н. Г., Баранов Е. Л., Александрова Е. Н. и соавт. С-реактивный белок при системной красной волчанке у мужчин: связь с тромботическими осложнениями. *Клин. мед., 1997, 8, 24-6*
 38. Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimbürger M. et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation, 2001, 104, 1887-93*
 39. Ильина А. Е., Клюквина Н. Г., Александрова Е. Н. и соавт. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин. *Научно-практич. ревматол., 2005, 5, 4-10*
 40. Sailer T., Vormittag R., Pabinger I. Et al. Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis. *J. Rheumatol., 2005, 32, 462-8*
 41. Jiménez S, García-Criado M. A., Tàssies D. et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford), 2005, 44(6), 756-61*
 42. Ames P. R. J., Tommasino C., Brancaccio V. et al. C-Reactive protein in primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol., 2007, 34 (3), 650-1*
 43. Bobba R., Landolt-Marticorena C., Fortin P. R. Thrombosis and inflammation: a question in need of an answer. *J. Rheumatol., 2005, 32 (3), 397-400*

Поступила 15.03.09

Abstract

N.V. Seredavkina, T.M. Reshetnyak, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, E.S. Mach, T.V. Popkova
C reactive protein in antiphospholipid syndrome: relationship with cardiovascular pathology

Objective. To assess relationship of high sensitivity C reactive protein (hsCRP) level in pts with antiphospholipid syndrome (APS) with clinico-laboratory features and cardiovascular pathology.

Material and methods. 206 pts were included. 58 from them had primary APS (PAPS), 72 –systemic lupus erythematosus (SLE) with APS and 76 – SLE. 29 from 76 pts of the latter group were positive on anticardiolipin antibodies (ACA) – SLE with antiphospholipid antibodies (APhL) and 47 – low positive or negative on ACA – SLE without APhL. 72 persons without autoimmune diseases were included into control group. CRP (with high sensitivity immuno-nephelometric assay), APhL (with solid phase immuno-enzyme assay), plasma lipids were evaluated, sonography with measurement of intima-media complex (IMC) thickness of common carotid arteries, carotid artery bulbs and internal carotid arteries, electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG), Holter ECG monitoring were performed.

Results. HsCRP serum level in pts was significantly higher than in control: 2,55 [0,71; 7,04] mg/l (varied from 0,15 to 39,85) vs 0,68 [0,26; 1,97] mg/l (varied from 0,1 to 9,61), p<0,001. Most high hsCRP concentration was found in SLE with APS (p=0,02). HsCRP level in pts with PAPS with history of combined or isolated arterial thrombosis was significantly higher than in pts with SLE and APS having the same localization of thrombosis. HsCRP concentration less than 3 mg/l correlated with duration of postthrombotic period in pts with PAPS. HsCRP level also correlated with triglyceride concentration, body mass index, summated coronary risk and magistral arteries IMC thickness.

Conclusion. HsCRP elevation in pts with APS was associated with development of combined and arterial thrombosis as well as with traditional risk factors of atherosclerosis.

Key words: C-reactive protein, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, thrombosis, atherosclerosis